

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME



The Journal of V. N. Karazin
Kharkiv National University

Series Medicine



Вісник Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
серія

МЕДИЦИНА

40'2020

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

**The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University**

Series «MEDICINE»

Issue 40

Since 2000

**Вісник Харківського
національного університету
імені В. Н. Каразіна**

Серія «МЕДИЦИНА»

Випуск 40

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2020

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol №17 from 11.30.2020).

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief: I. V. Belozorov, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

Deputy Editor-in-Chief: T. I. Liadova, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,

O. I. Tsivenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

J. Alpert, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

A. Aubert, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)

Yu. V. Avdosyev, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»

O. M. Fedota, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

M. G. Grishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Hutten, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)

V. M. Kovalenko, MD, PhD, Prof., Acad. of NAMSU, SE «NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», NAMSU»

I. G. Kupnovytska, MD, PhD, Prof., IFNMU

I. V. Linsky, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

O. V. Martynenko, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU

T. S. Mishchenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

V. Z. Netyazhenko, MD, PhD, Prof., cor.memb. of NAMSU, Bogomolets NMU

Ye. Ya. Nikolenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

H. Pastor, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)

M. M. Popov, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

P. I. Poteiko, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

O. S. Protsenko, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

G. Raimondi, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)

V. M. Sokrut, MD, PhD, Prof., DonNMU

V. Vertelebskiy, MD, PhD, Prof., foreign member of NASU, University of South Alabama (USA)

A. Wolfgang, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)

I. A. Zupanets, MD, PhD, Prof., NUPh

Executive Secretary: M. S. Matvieienko, Assistant

Editorial address:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6,

V. N. Karazin Kharkiv National University,

School of Medicine,

tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,

E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Articles were internal and external reviewed.

Certificate about the state registration:

KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine.

MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2020.

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 17 від 30.11.2020).

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор: I. B. Белозьоров, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

Заступник головного редактора: Т. І. Лядова,

д.мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна,

О. І. Цівенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна.

Дж. Альперт, д. мед.н., проф., Аризонський університет (США)

А. Ауберт, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)

Ю. В. Авдосьєв, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені

В. Т. Зайцева НАМНУ»

О. М. Федота, д.біол.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

М. Г. Грищенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

Г. Хуттен, д. техн.н., проф., Технічний університет

Грац (Австрія)

В. М. Коваленко, д. мед.н., проф., акад. НАМНУ, ДУ

«ННЦ «Інститут кардіології імені академіка

М. Д. Стражеска» НАМНУ»

І. Г. Купновицька, д. мед.н., проф., ІФНМУ

І. В. Лінський, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

О. В. Мартиненко, д.мат.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

Т. С. Міщенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

В. З. Нетьяженко, д. мед.н., проф., чл.-кор. НАМНУ,

НМУ імені О. О. Богомольця

Є. Я. Ніколенко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В. Н. Каразіна

Х. Пастор, д. мед.н., проф., Університет Барселони

(Іспанія)

М. М. Попов, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

П. І. Потейко, к. мед.н., доцент, ХНУ імені

В. Н. Каразіна

О. С. Проценко, д. мед.н., проф., ХНУ імені

В.Н. Каразіна

Ж. Раймонди, д. мед.н., проф., Римський університет

Ла Сапієнца (Італія)

В. М. Сокрут, д. мед.н., проф., ДонНМУ

В. Вертелецький, д. мед.н., проф., іноз. член НАНУ,

Університет Южної Алабами (США)

А. Вольфганг, д. мед.н., проф., Університет Виттен-

Хердеке (Німеччина)

І. А. Зупанець, д. мед.н., проф., НФаУ

Відповідальний секретар: М. С. Матвєєнко, асистент

Адреса редакційної колегії:

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,

Харківський національний університет

імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,

тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,

E-mail: journal.medicine@karazin.ua

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідцтво про державну реєстрацію:

КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015

Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина.

Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020

© Харківський національний університет

імені В. Н. Каразіна, 2020.

CONTENTS

ЗМІСТ

Fundamental researches	Фундаментальні дослідження	
<i>Martynenko A., Raimondi G., Sotnikova-Meleshkina Zh., Danylenko H., Budreiko N.</i> STATISTICAL ANALYSIS OF MEDICAL TIME SERIES	<i>Мартиненко О., Раймонді Д., Сотнікова-Мелешкіна Ж., Даниленко Г., Будрейко М.</i> СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНИХ ЧАСОВИХ РЯДІВ	5
Clinical researches	Клінічні дослідження	
<i>Bobrova O., Mikhanovska N, Kryvonos K.</i> THE MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS OF NERVOUS-MENTAL COMPLICATIONS IN TOXOPLASMIC INFECTION AND THEIR NON-SPECIFIC PREVENTION	<i>Боброва О. В., Міхановська Н. Г., Кривонос К. А.</i> ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ НЕРВОВО-ПСИХІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗНІЙ ІНФЕКЦІЇ ТА ЇХ НЕСПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА	13
<i>Horbal N. M., Chopyak V. V., Synenkyu O. V., Hayduchok I. H.</i> PECULIARITIES OF PHENOTYPIC DISTRIBUTION OF LYMPHOCYTES AND THEIR ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH INFECTION-BASED INFLAMMATORY	<i>Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький О. В., Гайдучок І. Г.</i> ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПОВОГО РОЗПОДІЛУ ЛІМФОЦИТІВ ТА ЇХ АКТИВІЗАЦІЙНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЄЮ СПРИЧИНЕНОЮ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ТА СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	23
<i>Karpushenko Yuliia, Pavlenko Nataliia, Voloshyn Kostyantyn</i> CLINICAL PECULIARITIES OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY	<i>Карпушенко Ю. В., Павленко Н. В., Волошин К. В.</i> КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СИМПТОМІВ У ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ	33
<i>Lychko V. S.</i> POSSIBILITIES OF TARGET NEUROTROPHIC THERAPY OF ISCHEMIC STROKE	<i>Личко В. С.</i> МОЖЛИВОСТІ ТАРГЕТНОЇ НЕЙРОТРОФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНФАРКТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ	39
<i>Matvieienko Mariia</i> INDICATORS OF OXYGEN TRANSPORT IN ACUTE AND EARLY PERIODS OF TRAUMATIC DISEASE WITH MULTISTAGE SURGICAL CORRECTION AT POLYTRAUMA	<i>Матвієєнко М. С.</i> ПОКАЗНИКИ ТРАНСПОРТУ КИСНЮ У ГОСТРОМУ ТА РАНЬОМУ ПЕРІОДАХ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПРИ БАГАТОЕТАПНІЙ ОПЕРАТИВНІЙ КОРЕКЦІЇ ПРИ ПОЛІТРАВМІ	47
<i>Merkulova T. V.</i> FEATURES OF HEALTH CHANGES AND ITS SUBJECTIVE ADOPTION BY TEEN IN SPECIALIZED AND PROFESSIONAL EDUCATION	<i>Меркулова Т. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗРУШЕНЬ У СТАНІ ЗДОРОВ'Я ТА ЙОГО СУБ'ЄКТИВНОГО СПРИЙНЯТТЯ ПІДЛІТКАМИ ПРИ ПРОФІЛЬНОМУ І ПРОФЕСІЙНОМУ НАВЧАННІ	56
<i>Pasiieshvili T. M.</i> ANTIOXIDANT SYSTEM IN IMPLEMENTATION OF ENDOTOXICOSIS SYNDROME IN YOUNG PERSONS WITH COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS	<i>Пасієшвілі Т. М.</i> АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА В РЕАЛІЗАЦІЇ СИНДРОМУ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ І АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ	64

<i>Pobielskyi K. O., Olefirenko A. A., Pobielskyi O. N., Legach E. I., Pobielska L. A.</i> COMPARATIVE RESULTS OF THYROID CRYOABLATION IN SHR AND VISTAR RATS	<i>Побелєнський К. О., Олефіренко О. О., Побелєнський О. М., Легач Є. І. Побелєнська Л. А.</i> ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR ТА ВІСТАР	70
<i>Tselik N. E., Martynenko O. V., Bilchenko O. V.</i> DEPENDENCE OF QT (QTc) INTERVAL DURATION ON THE BLOOD PRESSURE LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	<i>Целік Н. Є., Мартиненко О. В., Більченко О. В.</i> ЗАЛЕЖНІСТЬ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT (QTc), ВІД РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	80
<i>Tsiura Oksana, Shevchenko Natalia, Khadzhyanova Yuliia, Lugovaya Katerina, Emeje Ojoma Glory, Ijeh Ndidi Ifeoluwa, Levchuk Ludmila</i> COMPLIANCE LEVEL IN CHILDREN WITH CHRONIC PATHOLOGY	<i>Цюра О. М., Шевченко Н. С., Хаджжинова Ю. В., Емедже О. Г., Іджех Н. І. Лугова К. О., Левчук Л. П.</i> РІВЕНЬ КОМПЛІАНТНОСТІ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	90
<i>Veresniuk N., Pyrohov V.</i> PREVENTION OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH FEMALE GENITAL TRACT MALFORMATIONS	<i>Вереснюк Н. С., Пирогова В. І.</i> ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ	99
<i>Vovk K. V., Reznichenko O. G., Vlasenko O. O., Gridnieva S. V., Kratenko G. S.</i> CHANGES IN THYROID HORMONES IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR	<i>Вовк К. В., Резніченко О. Г., Власенко О. О., Гріднієва С. В., Кратенко Г. С.</i> ЗМІНИ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ	108
<i>Zolotarova T. V., Brynza M. S.</i> CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AFTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION FOR ATRIAL FIBRILLATION	<i>Золотарьова Т. В., Бринза М. С.</i> КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ПІСЛЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ КАТЕТЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	117
Clinical case	Клінічний випадок	
<i>Hlavatskikh T. S., Shop I. V., Derienko T. A., Kartvelishvili H. Y.</i> PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF FREDERICK'S SYNDROME ON THE BACKGROUND OF COMORBID PATHOLOGY IN THE ABSENCE OF ADEQUATE THERAPY	<i>Главатских Т. С., Шоп І. В., Дерисенко Т. А., Картвелішвілі Г. Ю.</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ФРЕДЕРІКА НА ТЛІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЗА ВІДСУТНОСТІ АДЕКВАТНОЇ ТЕРАПІЇ	125
<i>Kharina Kateryna, Shepel Veronika, Sazonova Taisiia</i> FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF MENIERE'S DISEASE ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE	<i>Харіна К. В., Шепель В. В., Сазонова Т. М.</i> ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ МЕНЬЕРА НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ	134
Ecology and health	Екологія та здоров'я	
<i>Hryhorenko L. V.</i> INFLUENCE OF DRINKING WATER QUALITY ON THE POPULATION HEALTH IN THE HULYAIPILSKYI RURAL DISTRICT	<i>Григоренко Л. В.</i> ВПЛИВ ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ГУЛЯЙПІЛЬСЬКОМУ СІЛЬСЬКОМУ РАЙОНІ	140

Fundamental researches

UDC 616-037; 57.087.1; 519.

DOI: 10.26565/2313-6693-2020-40-01

STATISTICAL ANALYSIS OF MEDICAL TIME SERIES

Martynenko A., Raimondi G., Sotnikova-Meleshkina Zh., Danylenko H., Budreiko N.

Statistical analysis of data sets is a necessary component of any medical research. Modern methods of mathematical statistics and statistical application suites provide extensive capabilities for analysis of random values. However, when a data set is represented by a series of data ordered by time, or when structure and order of data are essential components of research, special approaches to statistical analysis become necessary. Presented in this article are special statistical methods developed by the authors for analysis of a time series: Time Series Mann-Whitney M-test is an analogue of the known nonparametric Mann-Whitney U-test for two Time Series with an equal number of elements; Nominal Time Series Measure is a statistical estimator of dynamics of a nominal series consisting of «0» (no) and «1» (yes); Time Series Entropy *EnRE* is a specially developed robust formula for a Time Series, intended for calculation of nonlinear stochastic measure of order or disorder, popular in various researches. Presented methods are accompanied by a detailed demonstration of capacity for statistical analysis of medical Time Series: Analysis of growth dynamics of boys and girls aged 6–7–8 years (data by World Health Organization); analysis of the number of seizures and choice of anti-epileptic drugs (data by The National Society for Epilepsy); Time series entropy *EnRE* for Detecting Congestive Heart Failure by standard 5-minutes Heart Rate Variability samples (data by Massachusetts Institute of Technology – Boston's Beth Israel Hospital RR database). It has been noted that, in every case, using the named special methods for statistical analysis of medical Time Series allows one to avoid errors in interpreting results received through statistical methods and substantially increases the accuracy of statistical analysis of medical Time Series.

KEY WORDS: medical time series, nonparametric test, nominal measure, entropy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Martynenko Alexander, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Gianfranco Raimondi, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy), Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Rome, Italy, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

Sotnikova-Meleshkina Zhanna, PhD in Medicine, Head of Department of hygiene and social medicine V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>

Danylenko Heorhii, MD, PhD, Full Prof., State Enterprise «Institute for the Protection of Children and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52-a, Yubileiny Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: danylenkog@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-2720>

Budreiko Nikita, Assistant, Department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

OBJECTIVE

Statistical analysis of data sets is a necessary component of any medical research. Modern methods of mathematical statistics and statistical application suites provide extensive capabilities for analysis of random values. However, when a data set is represented by a series of data ordered by time, or when structure and order of data are essential components of research, special approaches to statistical analysis become necessary. Presented in this article are the following special statistical methods

developed by the authors for analysis of a Time Series:

1. Time Series Mann-Whitney M-test – an analogue of the known nonparametric Mann-Whitney U-test for two Time Series with an equal number of elements;

2. Nominal Time Series Measure – a statistical estimator of dynamics of a nominal series consisting of «0» (no) and «1» (yes). Such dichotomous Time Series are often used when there is a need for describing qualitative events in development or course of a disease;

3. Time Series Entropy *EnRE* – specially developed robust formula for a Time Series, intended for calculation of nonlinear stochastic measure of order or disorder, popular in various researches. In medicine, such nonlinear methods have, to the greatest degree, proved their worth for analysis and prognosis of sudden changes in medical condition, such as atrial fibrillation, epileptic seizures, etc.

All presented methods are accompanied by a detailed demonstration of capacity for statistical analysis of medical Time Series.

MATERIALS AND METHODS

Used for statistical analysis of a time series have been methods, algorithms and programs developed by the authors, these being compared with known statistical methods presented in software suites «IBM SPSS Statistics» and «Statistica» by StatSoft.

In order to illustrate presented methods for statistical analysis of time series, developed by the authors, the following cases have been used:

Case 1: height-for-age data by World Health Organization (WHO) for school-aged children and adolescents [1]. The growth curves for ages 5 to 19 years were thus constructed using data from 18 months to 24 years. The final sample used for fitting the growth curves included 30 907 observations (15 537 boys, 15 370 girls) for the height-for-age curves;

Case 2: Epileptic patient case and example of anti-epileptic drugs (AEDs) therapy choice by The National Society for Epilepsy <http://www.epilepsysociety.org.uk/>;

Case 3: long-term HRV records by Massachusetts Institute of Technology – Boston's Beth Israel Hospital (MIT-BIH) from [28] (<http://www.physionet.org>) for Normal Sinus Rhythm (NSR) RR Interval Database includes beat annotation files for 54 long-term ECG recordings of subjects in normal sinus rhythm (30 men, aged 28.5 to 76, and 24 women, aged 58 to 73). Congestive Heart Failure (CHF) RR Interval Database includes beat annotation files for 29 long-term ECG recordings of subjects aged 34 to 79, with congestive heart failure (NYHA classes I, II, and III).

RESULTS AND DISCUSSION

1. Time Series Mann-Whitney M-test

The most popular statistical tests for comparison of two or more data sets are Student's t-test and Mann-Whitney U-test. The first one is used for data with normal distribution, and the second is a nonparametric alternative to the Student's t-test. Both tests identify differences of just the mean values in data sets and are insensitive to the order of data in a time series. If the named tests are used for a Time Series, this causes substantial errors. Specifically for comparison of Time Series with an equal number of elements we have developed a modification – Time Series Mann-Whitney M-test (MW M-test). Mann-Whitney U-test for data sets with number of elements N and sums of ranks R_1 , R_2 is represented by a known formula for U [3]:

$$U = N^2 + \frac{N(N+1)}{2} - \max(R_1, R_2)$$

Acquired value is compared with table Critical Values for chosen level of significance p (usually $p = 0.05$). There are numerous known modifications of the original method. In case of large samples, for one, U is approximately distributed normally, so standardized value use

$$z = \frac{U - m_U}{\sigma_U}; m_U = \frac{N^2}{2}; \sigma_U = N \sqrt{\frac{2N+1}{12}}$$

Additional correction of σ is performed in case of a need to take into consideration a small number of associated ranks. However, such approach is not applicable if all elements in data sets are interconnected as a single sequence of a time series.

In order to use the test for comparison of Time Series with an equal number of elements N , we have proposed a modification – Time Series Mann-Whitney M-test with a formula for M :

$$M = U - \text{abs}(\sqrt{D_1} - \sqrt{D_2}); D_1 = \sum_{i=0}^N (r_1^i - R_1^i)^2; D_2 = \sum_{i=0}^N (r_2^i - R_2^i)^2$$

In this case, r_1, r_2 are ranks of the elements in original time series, R_1, R_2 are ranks of time series in a general series after merging. In the proposed modification, we have taken into account the changed positions of elements of a time series before and after merging of data into a single sequence by calculating their total distances D_1, D_2 . It should be noted that Critical Values of Time Series Mann-Whitney M-test are the same for Mann-Whitney U-test.

Case 1: Analysis of growth dynamics of boys and girls (6–7 years) and (6–8 years), according to data of the WHO [1].

In order to illustrate the use of developed Time Series MW M-test, we shall analyze the growth dynamics of boys and girls (6–7 years) and (6–8 years), according to data of the WHO [1]. The growth dynamics will be estimated by monthly increment of growth median in children. In table 1.a, it is shown that in boys and girls aged 6–7 years, growth dynamics differ at the mean level, which is confirmed, with significance level of $p < 0.05$, by all three conducted tests: Student's t-test, Mann-Whitney U-test and Time Series MW M-test. Should similar analysis be

conducted in children aged 6–8 years, it becomes apparent that mean values ΔL have come closer, due to nonlinearity of curve to monthly increment of growth median in girls (Table 1.b). In this case, Student's t-test and Mann-Whitney U-test are not applicable, because while there is actually a greater change of growth dynamics than in children aged 6–7 years, these tests are insensitive to substantial changes in time series. Time Series MW M-test correctly takes into account veracious difference in time series at the level of $p < 0.05$, as well as decreasing value of correlation coefficient, from 0.986 (6–7 years) to 0.8 (6–8 years).

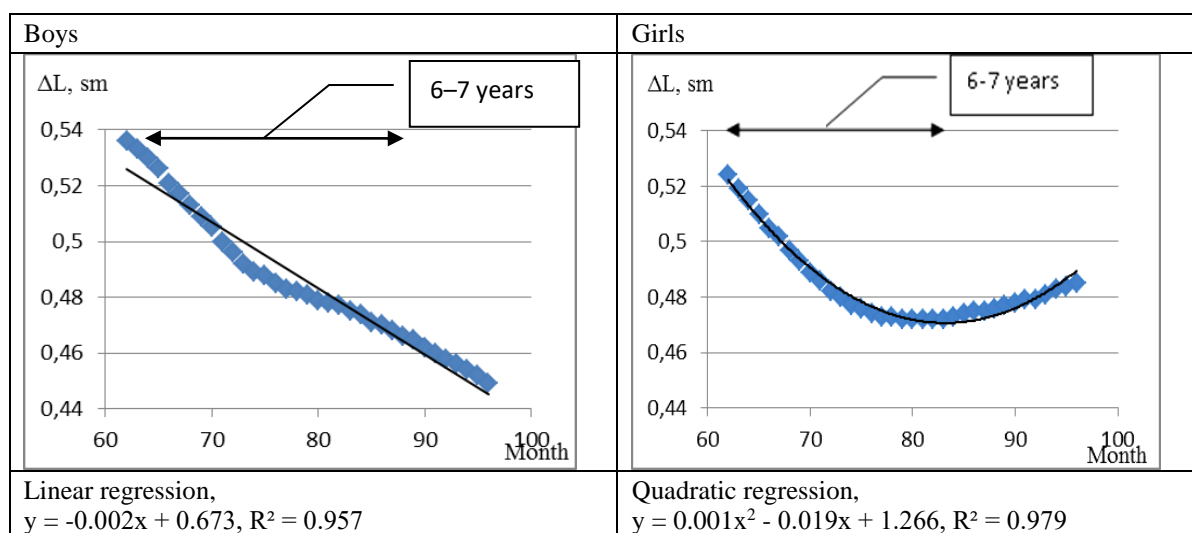
Table 1.a

Growth dynamics in children (6–7 years) and (6–8 years) based on monthly increment of growth median

	Age 61–84 m. (6–7 years)		Age 61–96 m. (6–8 years)	
	Boys	Girls	Boys	Girls
ΔL , sm (Mean \pm Standard deviation)	0.499 ± 0.020	0.487 ± 0.017	0.485 ± 0.025	0.484 ± 0.015
Valid ΔL number, N	23	23	35	35
Student's t-test	$p < 0.05$		$p = 0.78$	
Mann-Whitney U-test	$p < 0.05$		$p = 0.84$	
Time Series MW M-test	$p < 0.05$		$p < 0.05$	
Pearson correlation	0.986		0.800	

Table 1.b

Chart of growth dynamics in children (6-7 years) and (6-8 years) based on monthly increment of growth median



2. Nominal Time Series Measure

Using nominal data in medical practice is very common: everywhere the response options are represented by a dichotomy of «Yes» or «No», or either presence — «0» or

absence — «1» of any negative trait is important, using special statistical methods is necessary. When comparing two or more data sets, the most prevalent is Cochran Q test, which enables one to estimate the

significance of their difference. In case sets of nominal data are represented by time series, a modification of aforesaid Time Series MW M-test is applicable. However, if there is only one nominal time series for which it is needed to assess the nature of changes occurring in time, using a measure developed specially for that purpose becomes necessary. We have proposed an appropriate Nominal Time Series Measure:

- a. If positive events are designated as «1»

$$Mn = \frac{\sum_{i=1}^N X_i + \sum_{i=1}^N iX_i}{N + 0.5 * N * (N + 1)}$$

- b. If negative events are designated as «1»

$$Mn = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N X_i + \sum_{i=1}^N iX_i}{N + 0.5 * N * (N + 1)}$$

Let us mark peculiarities of interpretation of a Nominal Time Series Measure Mn :

- $Mn = 1$, only when all the $X_N = 1$;
- $Mn = 0$, only when all the $X_N = 0$;
- $Mn = 0.5$, threshold value;

• $Mn < 0.5$, from the position of an observer, in the end of a series, negative events or responses are prevalent;

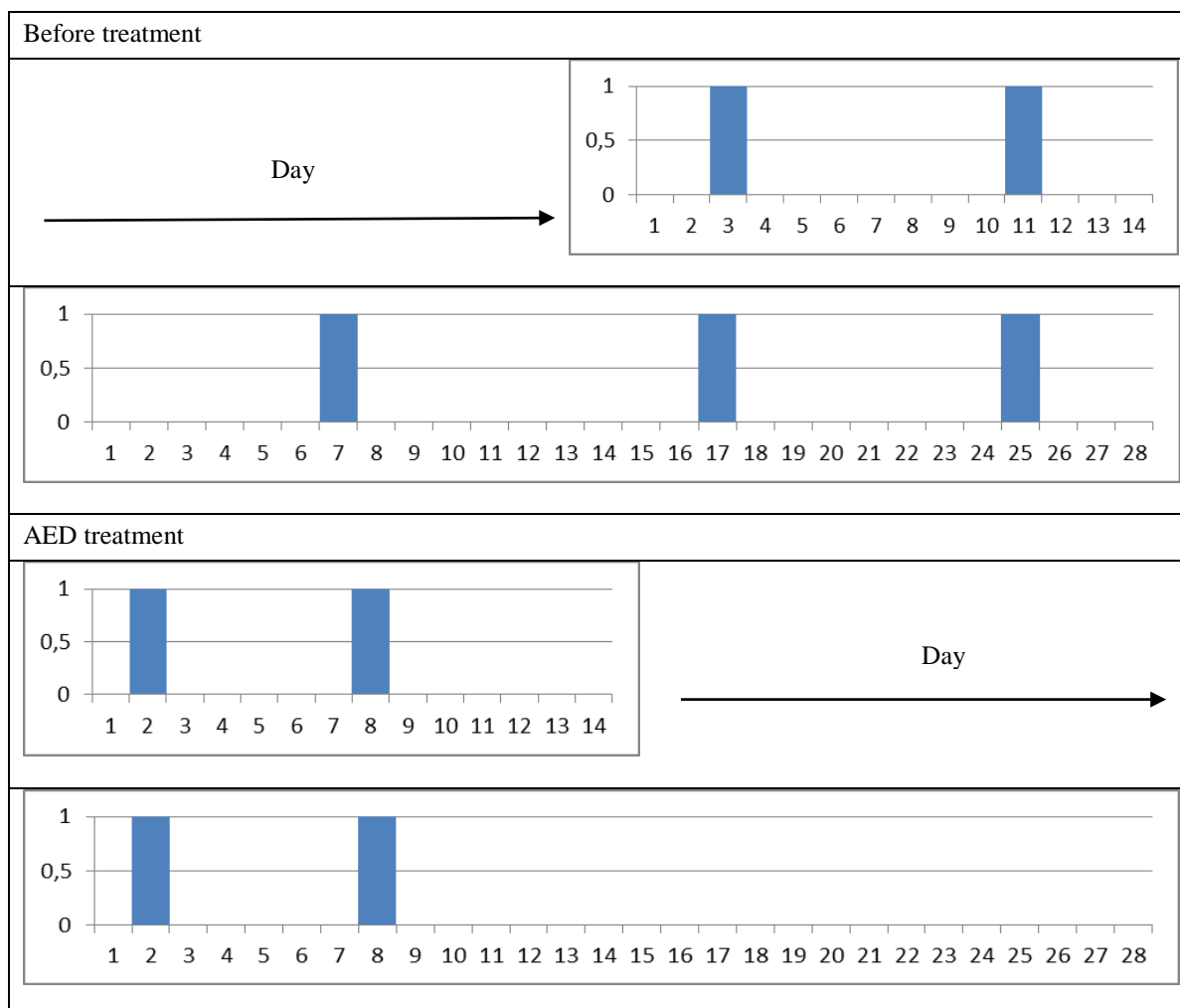
• $Mn > 0.5$, from the position of an observer, in the end of a series, positive events or responses are prevalent.

Case 2: Analysis of number of seizures and choice of anti-epileptic drugs (according to data of The National Society for Epilepsy (NSE) <https://www.epilepsysociety.org.uk/>)

Number of epileptic seizures is a distinctive indicator for estimation of severity of an epilepsy and when choosing anti-epileptic drugs (AED) therapy. With the right AED, up to 70 % of people with epilepsy could have their seizures controlled or stopped. Shown in Table 2 are cases of epileptic seizure 2 and 4 weeks before treatment and during AED treatment. Facts of registered epileptic seizure are marked as «1», and the days without epileptic seizure are marked as «0». A simple estimator of the

Table 2

Seizures before and during AED therapy



number of epileptic seizures 2 weeks before treatment and during AED treatment does not enable us to draw any conclusions as to the quality of applied AED therapy, because both before and during the therapy, equal number of epileptic seizures is observed. However, objective clinical picture has enabled a doctor to continue the existing AED therapy for another 2 weeks. The doctor's choice has proven correct, because in a 4-week timespan the number of epileptic seizures during AED treatment has decreased, when compared to the state of affairs 4 weeks before treatment. At the same time, if the doctor had an opportunity to quantitatively estimate the dynamics of change in a nominal series, the choice would be a statistically valid one:

- 2 weeks before treatment $Mn = 0.866$;
- 2 weeks during AED treatment $Mn = 0.899$;
- 4 weeks before treatment $Mn = 0.880$;
- 4 weeks during AED treatment $Mn = 0.972$.

Therefore, we can see that even during the first 2 weeks since the beginning of AED treatment, measure Mn has shown positive dynamics, and in a 4-week timespan since the beginning of AED treatment, objective situation of Mn estimates has greatly improved.

3. Time Series Entropy

Nonlinear statistical methods, such as entropy, have found widespread use and have shown great efficiency as part of analyzing various medical data [4, 5]. Various methods of implementing the entropy calculation were developed, some of which and use thereof in medicine even have special issues of magazines dedicated to them [6]. However, presented methods of entropy calculation share a common characteristic, which is their insensitivity to change in data structure, i.e. data could be either randomly shuffled or ordered, and entropy would not change. Also, known methods usually are very demanding to quantity of analyzed data – required number of those can exceed thousands, which is sometimes hardly achievable in medical research. We have developed and proposed a robust formula for calculating entropy of time series $EnRE$ [7]:

$$EnRE = \ln \left(\frac{A}{N^{1/2}} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left(\frac{(|x_i - x_j| |x_j - MD|)^{1/k}}{(D_{ij})^{m/2}} \right) \right),$$

where MD is median of time series; D_{ij} – distance between observed data points X_i and X_j in time series; A , l , m , k – estimated coefficients. Search conditions for coefficients A , l , m , k are the following [7]:

1/ accurate approximation for known distributions of a random value;

2/ independence of $EnRE$ from N for initial time series and for series after sorting;

3/ independence of $EnRE$ from additive changes of mean.

In [7], it was established that, in case of time series represented by RR-intervals, the following coefficient values had been found:

$$A = \sqrt{\frac{2\pi e}{5}}, l = 3, m = 1, k = 2. \text{ Let us note}$$

important characteristics of the found generalized form of $EnRE$ and coefficients:

1/ $EnRE$ [7] and found coefficients l , m , k provide independence from additive change of mean series and from magnitude of selection N for basic series and for series after sorting;

2/ value $EnRE$ is sensitive to structural changes in series, such as, for example, sorting which increases the degree of order in series, decreasing the $EnRE$. This offers additional advantages in research, as shown below for a case of NSR and CHF groups classification;

3/ readjusting coefficient A alone may be required to find the best $EnRE$ value in another range of change in parameters of various random distributions, which can always be done using the method of least squares.

Case 3: Time series entropy $EnRE$ for Detecting Congestive Heart Failure by standard 5-minute HRV samples (MIT-BIH RR database) [2].

Let us demonstrate the usage of $EnRE$ for Detecting Congestive Heart Failure in short segments ($N = 500$) by MIT-BIH RR database. In [8], it has been shown that the minimal length of an RR-segment, for which it is possible to classify NSR and CHF groups by way of Multiscale Entropy Analysis, is $N = 1000$. The performance of such classification is: $Se = 0.70$; $Sp = 0.76$; $Acc = 0.74$. Given in Table 3 are Mean and Standard deviation of $EnRE$ for NSR and CHF for basic RR-intervals and series after sorting ($N = 500$). In both cases, the differences between groups are reliable to the degree of $p < 10^{-7}$.

Table 3

Mean and Standard deviation of *EnRE* for NSR and CHF (original and sorted data)

HRV Record ($N = 500$)	Original RR		Sorted Time Series	
	<i>EnRE</i>	<i>p</i> -value	<i>EnRE</i> (sort)	<i>p</i> -value
NSR	1.72 ± 0.47	10^{-7}	1.42 ± 0.51	10^{-7}
CHF	0.65 ± 0.76		0.55 ± 0.81	

Using discriminant analysis, let us assess the quality of division into NSR and CHF groups and build classification functions:

1. When using one parameter of classification *EnRE*, we receive the following indicators of quality of division into NSR and CHF groups

$Se = 0.66$; $Sp = 0.93$; $Acc = 0.83$
and classification function (1 variable *EnRE*; Wilks' Lambda: 0.56 approx. $F(1,81) = 62.43$; $p < 10^{-7}$):

$$NSR = 4.96 * EnRE - 4.71$$

$$CHF = 1.87 * EnRE - 1.66$$

2. When using two parameters of classification, *EnRE* and *EnRE*(sort) for sorted series, we receive the following indicators of quality of division into NSR and CHF groups

$Se = 0.76$; $Sp = 0.98$; $Acc = 0.90$
and classification function (2 variables *EnRE* and *EnRE*(sort); Wilks' Lambda: 0.44; approx. $F(2,80) = 50.54$; $p < 10^{-7}$):

$$NSR = 19.28 * EnRE - 13.85 * EnRE(sort) - 7.22$$

$$CHF = 6.91 * EnRE - 4.87 * EnRE(sort) - 1.97$$

Therefore, proposed generalized form for Robust Entropy Estimator *EnRE* allows, with high accuracy, to divide NSR and CHF groups in short records ($N = 500$), which had remained unachieved in [8] by the way of Multiscale Entropy Analysis, and presents additional advantages provided by *EnRE* in case of structural changes in series (such as sorting). Quality of classification achieved by using two variables *EnRE* and *EnRE*(sort) is superior to results received in [8] by way of Multiscale Entropy Analysis for RR segments

with length of $N = 1000$, $N = 2000$ and $N = 5000$.

CONCLUSIONS

Developed by the authors and presented in this article are special methods for statistical analysis of Time Series:

1. Time Series Mann-Whitney M-test – an analogue of the known nonparametric Mann-Whitney U-test for two Time Series with an equal number of elements;

2. Nominal Time Series Measure – a statistical estimator of dynamics of a nominal series consisting of «0» (no) and «1» (yes);

3. Time Series Entropy *EnRE* — specially developed robust formula for a Time Series, intended for calculation of nonlinear stochastic measure of order or disorder, popular in various researches.

All presented methods are accompanied by a detailed demonstration of capacity for statistical analysis of medical Time Series:

1. Analysis of growth dynamics of boys and girls aged 6–7–8 years (WHO);

2. Analysis of number of seizures and choice of anti-epileptic drugs (NSE);

3. Time series entropy *EnRE* for Detecting Congestive Heart Failure by standard 5-minute HRV samples (MIT-BIH RR database).

It has been noted that, in every case, using the named special methods for statistical analysis of medical Time Series allows one to avoid errors in interpreting results received through statistical methods and substantially increases the accuracy of statistical analysis of medical Time Series.

REFERENCES

1. Mercedes de Onis et al. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization, 85, 660–667.
2. Goldberger, A.L. et al. (2000). Physiobank, physiotoolkit, and physionet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation, 101, 215–220.

3. Mann, H.B., Whitney, D.R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50–60. DOI:10.1214/aoms/1177730491.
4. Neal, A., Parra-Henao, G. (2007). Uses of entropy in medical research. *Revista CES MEDICINA*, 21(1), 65–75.
5. Boregowda, S., Handy, R., Sleeth, D., Merryweather, A. (2016). Measuring Entropy Change in a Human Physiological System. *Journal of Thermodynamics*, 1, 1–8. DOI:10.1155/2016/4932710.
6. Humeau-Heurtier, A. (ed.) (2016). Special Issue «Multiscale Entropy and Its Applications in Medicine and Biology». *Entropy*, 17–18, 88.
7. Martynenko, A., Raimondi, G., Budreiko, N. (2019). Robust Entropy Estimator for Heart Rate Variability. *Journal of Clinical Informatics and Telemedicine*, 14 (15), 67–73.
8. Chengyu, L., Rui, G. (2017). Multiscale Entropy Analysis of the Differential RR Interval Time Series Signal and Its Application in Detecting Congestive Heart Failure. *Entropy*, 19, 251. DOI:10.3390/e19060251.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНИХ ЧАСОВИХ РЯДІВ

Мартиненко О., Раймонді Д., Сотнікова-Мелешкіна Ж., Даниленко Г., Будрейко М.

Статистичний аналіз даних є необхідним компонентом будь-якого медичного дослідження. Сучасні методи математичної статистики і пакети прикладних комп'ютерних програм надають широкі можливості для статистичного аналізу. Однак, коли набір даних представлений серією даних, упорядкованих за часом, або коли структура і порядок даних є важливими компонентами дослідження, стають необхідні спеціальні підходи до статистичного аналізу. У статті представлені спеціальні статистичні методи, що розроблені авторами для аналізу медичних часових рядів: Мана-Уїтні М-тест часових рядів – аналог відомого непараметричного методу Мана-Уїтні U-тесту для двох часових рядів з однаковим числом елементів; номінальна міра часових рядів – статистична оцінка динаміки номінального ряду, що складається з «0» (ні) і «1» (так); ентропія часових рядів *EnRE* – спеціально розроблена для часових рядів робастна формула обчислення популярного в наукових дослідженнях нелінійної стохастичної міри порядку. Представлені методи супроводжуються докладною демонстрацією можливостей для статистичного аналізу медичних часових рядів: Аналіз динаміки ростухлопчиків і дівчат 6–7–8 років (за даними Всесвітньої Організації Охорони здоров'я); Аналіз числа епілептичних нападів і вибір протиепілептичної терапії (за даними Національної епілептичної спілки, Великобританія); ентропія часових рядів *EnRE* для діагностики серцевої недостатності на підґрунті стандартних 5-хвилинних записів варіабельності серцевого ритму (за даними Массачусетського інституту технологій – Бостонського госпіталю Бет-Ізраель RR база даних). Відзначено, що у всіх випадках застосування розроблених спеціальних методів для статистичного аналізу медичних часових рядів дозволяє уникнути помилок в інтерпретації отриманих результатів і суттєво підвищують точність статистичного аналізу медичних часових рядів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: єдині часові ряди, непараметричний тест, номінальна міра, ентропія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Мартиненко Олександр, д.фіз.-мат.н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Ж. Раймонді, д.мед.н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія), Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Рим, Італія, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

Сотнікова-Мелешкіна Жанна, к.мед.н., зав.кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>

Даниленко Георгій, д.мед.н., проф., ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», пр. Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: danylenkog@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-2720>

Будрейко Микита, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКИХ ВРЕМЕННЫХ РЯДОВ

Мартыненко А., Раймонди Д., Сотникова-Мелешкина Ж., Даниленко Г., Будрейко Н.

Статистический анализ данных является необходимым компонентом любого медицинского исследования. Современные методы математической статистики и пакеты прикладных компьютерных программ предоставляют широкие возможности для статистического анализа. Однако, когда набор данных представлен серией данных, упорядоченных по времени, или когда структура и порядок данных являются важными компонентами исследования, становятся необходимы специальные подходы к статистическому анализу. В статье представлены специальные статистические методы, разработанные авторами для анализа медицинских временных рядов: Манна-Уитни М-тест временных рядов – аналог известного непараметрического метода Манна-Уитни U-теста для двух временных рядов с одинаковым числом элементов; номинальная мера временных рядов – статистическая оценка динамики номинального ряда, состоящего из «0» (нет) и «1» (да); энтропия временных рядов *EnRE* – специально разработанная для временных рядов робастная формула вычисления популярного в научных исследованиях нелинейная стохастическая мера порядка. Представленные методы сопровождаются подробной демонстрацией возможностью для статистического анализа медицинских временных рядов: Анализ динамики роста мальчиков и девочек 6–7–8 лет (по данным Всемирной Организации Здравоохранения); Анализ числа эпилептических приступов и выбор антиэпилептической терапии (по данным Национального эпилептического общества, Великобритания); энтропия временных рядов *EnRE* для диагностики сердечной недостаточности на основании стандартных 5-минутных записей variability сердечного ритма (Массачусетского института технологий – Бостонского госпиталя Бет-Израиль база данных RR). Отмечено, что во всех случаях использование указанных специальных методов для статистического анализа медицинских временных рядов позволяет избежать ошибок в интерпретации полученных результатов и существенно повышают точность статистического анализа медицинских временных рядов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинские временные ряды, непараметрический тест, номинальная мера, энтропия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартыненко Александр, д.физ-мат.н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Ж. Раймонди, д.мед.н., проф., Университет Рима «Сапиенза», Рим, Италия, Piazzale Aldo Moro 5, 00185, Рим, Италия, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

Сотникова-Мелешкина Жанна, к.мед.н., зав. кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5534-8264>

Даниленко Георгий, д. мед. н., проф., ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: danylenkog@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7086-2720>

Будрейко Никита, ассистент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: nbudreiko@protonmail.com

Clinical researches

УДК 616.993.18-084

DOI: 10.26565/2313-6693-2020-40-02

ОСНОВНІ КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ НЕРВОВО-ПСИХІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ТОКСОПЛАЗМОВІЙ ІНФЕКЦІЇ ТА ЇХ НЕСПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА

Боброва О. В., Міхановська Н. Г., Кривонос К. А.

Анотація. Стаття присвячена актуальним проблемам попередження нервово-психічних ускладнень соціально значущого паразитозу – токсоплазмозу в Україні. Описано клінічні особливості перебігу хронічного токсоплазмозу, зміни біоелектричної активності головного мозку у хворих на токсоплазмоз у стадії загострення. З метою об'єктивізації оцінки характеру ушкодження нервової системи хворих було проведено електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження з візуальною оцінкою та комп'ютерною обробкою отриманих результатів. Описано зміни інфраструктури кореляцій між клінічними та ЕЕГ показниками у хворих на хронічний токсоплазмоз у стадії загострення до початку лікування. Представлено основні рішення щодо неспецифічної профілактики нервово-психічних ускладнень при даному паразитозі. Обґрунтовано значущість дослідження параметрів біоелектричної активності головного мозку у хворих на токсоплазмоз, які можуть бути використані в якості допоміжних критеріїв прогнозу. Окреслено основні заходи щодо профілактики уродженого токсоплазмозу, який є небезпечним, перш за все, для новонароджених та людей з імунodefіцитами. Вищезазначене є необхідним підґрунтям для удосконалення системи епідеміологічного нагляду за розповсюдженням токсоплазмозу в Україні, та посилення контролю з боку державних установ для попередження процесів паразитологічного забруднення навколишнього середовища, а також створення Національної програми нагляду за паразитарними інвазіями, для контролю за їх розповсюдженням й попередженням тяжких наслідків для здоров'я інфікованих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: паразитози, нервово-психічні ускладнення, токсоплазмоз, профілактика

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Боброва Оксана Вячеславівна, к.мед.н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; лікар-інфекціоніст КНП ХОР Обласна клінічна інфекційна лікарня, e-mail: pattyprof1@gmail.com, oxana.v.bobrova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>

Міхановська Наталія Геннадіївна, д.мед.н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; провідний науковий співробітник відділення психіатрії ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», e-mail: nata_gm@3g.ua, n.mikhanovskaya@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>

Кривонос Кристина Анатоліївна, к.мед.н., доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; директор КП «Санепідсервіс» Харківської міської ради; e-mail: 1kpses@gmail.com, kristina.krivonos@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>

АКТУАЛЬНІСТЬ

Актуальність проблеми паразитозів для України пов'язана з їх убиквітарним поширенням, поліморфізмом клінічних проявів та негативним впливом на популяційний імунітет [1, 2, 3, 4]. Протягом останніх десятиріч в Україні зростає захворюваність соціально значущими паразитозами внаслідок погіршення екологічної ситуації, зниження рівня життя населення та популяційного

імунітету. Між тим, покращення діагностики паразитозів здійснюється, передусім, за рахунок діяльності комерційних лабораторій, які використовують сучасні діагностичні тест-системи, що має важливе значення при діагностиці такого тканинного паразитозу, як токсоплазмоз. Внаслідок впливу на імунітет інвазованих осіб, наявності токсико-алергічних реакцій та тератогенного ефекту [1, 3] токсоплазмоз спричиняє значну патогенну дію на

організм інвазованих, особливо в міграційній стадії. Збудники багатьох паразитозів є потенційними факторами біологічної загрози [5, 6, 7]. **Токсоплазмоз** займає особливе місце серед паразитозів, перш за все, у зв'язку з ураженням життєво важливих органів, насамперед – органів ретикулоендотеліальної і центральної нервової систем (ЦНС), а також м'язів, міокарду та очей та можливою хронізацією [1, 2, 5]. Характерною для нього є висока частота інфікованості населення (понад 1,5 млрд. людей на планеті є інфікованими) [1, 2, 3, 5]. За оцінками американських авторів, економічний збиток від маніфестних форм токсоплазмозу оцінюється в 7,7 мільярда доларів щорічно [1, 3]. В Україні досліджень щодо економічних збитків поки що не проводилося. Токсоплазмі властивий тератогенний ефект, який може призводити до передчасного переривання вагітності, та/або мертвонародження, народження дітей з аномаліями розвитку ЦНС і органу зору; може проявитися через десятиріччя у вигляді віддалених наслідків багатоголищевими ураженнями ЦНС, слухового аналізатора тощо. Експерти ВООЗ включили токсоплазмоз до числа зоонозів, найбільш небезпечних для здоров'я людини [1, 2, 3]. Значний негативний вплив на якість життя хворих на паразитози, особливо у періоді загострення, мають неспецифічні психоемоційні та вегетативні порушення, сприяючи їхньому «заглибленню» у хворобу. Ураження вегетативного відділу нервової системи (ВНС) – один з найважливіших механізмів формування клінічної картини. Доведено, що саме дисрегуляція ВНС лежить в основі таких проявів хронічного токсоплазмозу (ХТ), як хронічний спастичний коліт, дискінезія жовчовивідних шляхів, вторинна гормональна недостатність репродуктивної сфери [1, 3, 6]. Разом з тим, синдром ураження ВНС не є специфічним, і, практично завжди, поєднується з іншими симптомами захворювання. У деяких випадках ці симптоми є переважаючими, і хворі тривалий час спостерігаються неврологами або психіатрами, не отримуючи позитивної динаміки на тлі традиційного лікування без використання специфічної протипаразитарної терапії [5,

6]. Незважаючи на систему обов'язкової реєстрації хворих на токсоплазмоз, на сьогоднішній день в Україні відсутня достовірна інформація про співвідношення інфікованих і хворих на токсоплазмоз (тобто про частоту маніфестних форм інфекції) [2, 6]. Надзвичайно важливою для України, заради збереження рівня популяційного здоров'я, є проблема відсутності Національної програми з профілактики токсоплазмозу, яка є дуже актуальною для жінок дітородного віку.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Поглибити обізнаність лікарів різних спеціальностей щодо неспецифічних профілактичних заходів з попередження нервово-психічних ускладнень при токсоплазмозній інфекції. Визначити шляхи наступництва між фахівцями різного профілю для впровадження у роботу лікувально-профілактичних установ методів неспецифічної профілактики нервово-психічних ускладнень у хворих на токсоплазмоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставлених завдань обстежено 175 хворих на хронічний токсоплазмоз (ХТ) у стадії загострення у віці від 17 до 75 років (84 чоловіки – 48 % та 91 жінка – 52 %), які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні. Діагноз хронічного токсоплазмозу встановлювався після клініко-лабораторного обстеження, відповідно до рекомендацій ВООЗ [1, 2, 3, 7]. У всіх хворих діагноз був сформульований відповідно до міжнародної класифікації хвороб Х перегляду (МКХ-Х). Групу порівняння і контролю складали 20 практично здорових людей відповідного віку з негативними серологічними реакціями на токсоплазмоз (10 жінок та 10 чоловіків). Обидві групи, крім однорідності за статевими та віковими ознаками, були співставні за характером праці і побуту, рівнем отриманої освіти (що було виявлено шляхом первинного опитування).

Клінічні прояви хронічного токсоплазмозу (ХТ) вивчалися шляхом поглибленого обстеження: опитування хворих щодо наявних скарг, даних анам-

незу хвороби й життя; епідеміологічного анамнезу; об'єктивного огляду; лабораторних досліджень (клінічні, біотімічні аналізи крові та сечі, аналіз випорожнень на яйця гельмінтів і найпростіших; серологічні, молекулярно-генетичні, імунологічні обстеження), інструментальні – флю- або рентгенографія органів грудної клітини; електроенцефалографічне дослідження (ЕЕГ), ультрасонографія (УЗД) внутрішніх органів, за показами – магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія головного мозку, методи математичної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Функціональні порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС) у хворих на токсоплазмоз виявлялися психоемоційними розладами у вигляді: дратівливості (80–86 %), різного роду фобій (11–13 %), порушень сну (17–19 %), адинамії. Синдромологічно зміни в емоційній сфері було представлено: астено-депресивним, астено-невротичним, астено-фобічним, астено-іпохондричним і істеричним синдромокомплексами, невротичними реакціями. Було виявлено ознаки порушення функції вегетативної нервової системи (ВНС): хворобливість при пальпації вегетативних точок (за Бірбрайром), зміна дермографічних реакцій (70 – 75 %), гіпергідроз кистей (18 – 21 %) або генералізована пітливість. Найчастішими скаргами хворих на ХТ періоду загострення захворювання були:

- 1) зниження працездатності (97,71 %; $\chi^2 = 158,786$; $p < 0,01$);
- 2) емоційна нестійкість (88 %; $\chi^2 = 83,707$; $p < 0,01$);
- 3) біль в правому підребер'ї (86,9 %; $\chi^2 = 78,777$; $p < 0,01$);
- 4) головний біль (82,9 %; $\chi^2 = 64,629$; $p < 0,01$);
- 5) тривалий субфебрилітет (температура тіла протягом 2–18 місяців підвищувалася до $37,1^{\circ}\text{C}$ – $37,5^{\circ}\text{C}$) – (68 %; $\chi^2 = 34,895$; $p < 0,01$);
- 6) тахікардія (68 %; $\chi^2 = 34,895$; $p < 0,01$);
- 7) зниження апетиту – (55,4 %; $\chi^2 = 22,058$; $p < 0,01$);
- 8) погіршення пам'яті – (26,3 %; $\chi^2 = 6,88$; $p < 0,01$);

9) зниження гостроти зору (24 %; $\chi^2 = 6,118$; $p < 0,05$);

10) кардіалгії (21,7 %; $\chi^2 = 5,394$; $p < 0,05$).

Виділено основні найбільш часті синдроми періоду загострення у хворих на ХТ:

- 1) загальної інтоксикації – у 88,3 % хворих;
- 2) синдром лімфаденопатії – у 80,4 % хворих;
- 3) функціональних порушень ЦНС з невротичними і вегетативними розладами у 81,8 % хворих;
- 4) порушень серцево-судинної системи – у 34,3 %;
- 5) гепатолієнальний синдром у 91,6 % хворих;
- 6) синдром порушень опорно-рухового апарату у 48,3 % хворих.

Загальна інтоксикація у хворих на хронічний набутий токсоплазмоз (ХНТ) проявлялася у вигляді підвищеної стомлюваності, зниження працездатності – у 171 (97,71 %) хворих; загальної слабкості – у 154 (88 %) хворих; головного болю, що локалізувався в тім'яно-скроневій або потиличній області, з відчуттям стискання – у 145 хворих (82,86 %); тривалого субфебрилітету – у 120 хворих (68,57 %).

Хронічний перебіг токсоплазмозу призводив до вторинних розладів в емоційній сфері у вигляді емоційної лабільності у 39 (22,29 %) хворих, фіксації на своїх хворобливих відчуттях, «дефектах» зору у 43 (24,57 %) хворих. Психоемоційні розлади в період загострення спостерігалися у більшості хворих на токсоплазмоз – у 153 зі 175 обстежених (87,43 %) у вигляді підвищеної дратівливості, відчуття неспокою, страху, тривожності, емоційної лабільності, плаксивості і іпохондричних станів, різного роду фобій – 21 (12 %), порушення сну – 31 (17,72%), зниження працездатності, загальмованість – у 171 хворого (97,71 %), погіршення пам'яті – у 47 хворих (26,86 %), адинамія – у 26 хворих (14,9 %).

Найбільш частими скаргами щодо ураження ВНС були: несистемні запаморочення у 48 хворих (27,4 %), тривалий субфебрилітет із загальною

слабкістю, пітливістю – 120 спостережень (68,57 %; $\chi^2 = 59,0$; $p < 0,05$).

При об'єктивному обстеженні хворих було виявлено: болючість при пальпації вегетативних точок (за Бирбрайром) – у 114 осіб (65,1 %), гіпергідроз кистей різного ступеня вираженості – у 33 осіб (18,86 %); генералізовану пітливість, похолодання та мармуровість кистей і стоп, розлитий стійкий білий дермографізм – у 128 осіб (73,14 %), що сполучалося з нерізко вираженою симптоматикою ураження нервової системи: жвавістю сухожильних рефлексів, тремором повік, нестійкістю в позі Ромберга. В жодному випадку об'ємного процесу в порожнині черепа не було виявлено.

Оскільки загострення ХТ практично завжди є полісиндромними, була вивчена частота поєднання різних синдромів у обстежуваних пацієнтів:

1) загальної інтоксикації і лімфаденопатії (65,7 % хворих, 115 спостережень);

2) лімфаденопатії і функціональних порушень з боку ЦНС (70,86 % хворих, 124 спостереження);

3) функціональних порушень з боку ЦНС і загальної інтоксикації (61,71 % хворих, 108 спостережень).

Період загострення ХНТ характеризується поліморфними клінічними проявами захворювання, з яких можна виділити ті, що найбільш часто зустрічаються (рис. 1). Хоча кореляційний аналіз не завжди є еквівалентом причинно-наслідкового зв'язку, проте, зв'язки між клінічними і електрофізіологічними параметрами представляють певний інтерес, оскільки зміна їх сили і кількості, а також трансформація їх спрямованості є певним показником адаптаційно-приспосувальних реакцій організму до нових умов. На рисунку 2 представлено інфраструктуру кореляційних зв'язків між клінічними і електрофізіологічними показниками у хворих на ХНТ в стадії загострення.

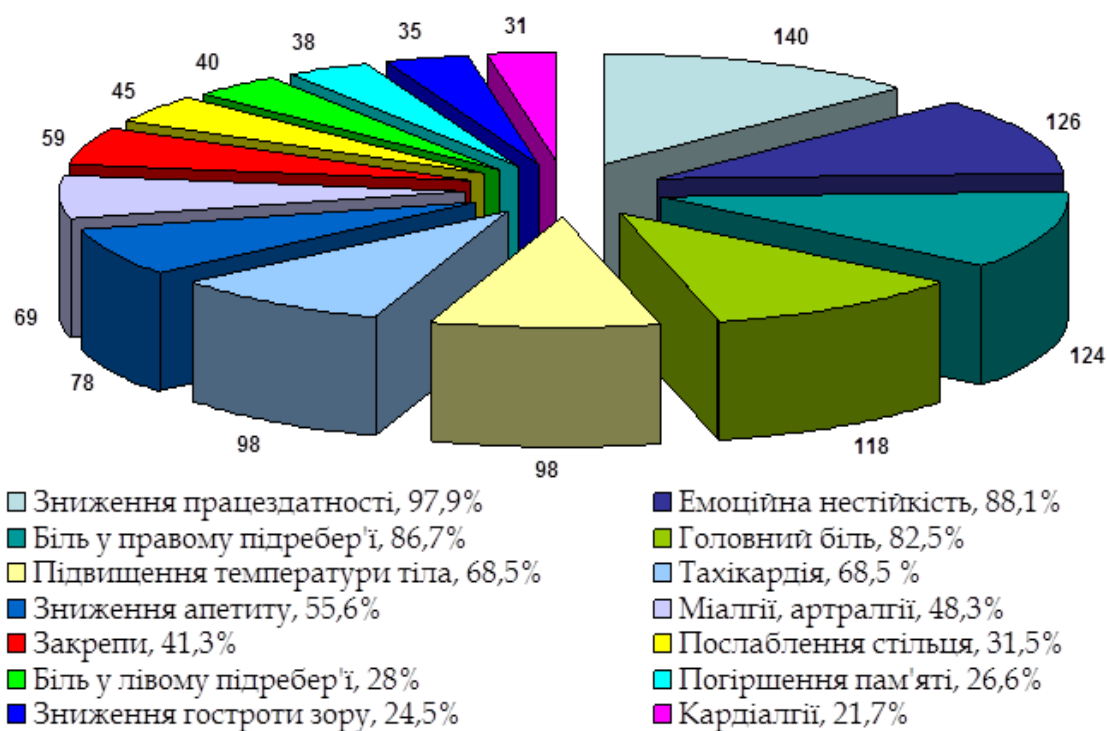


Рис. 1. Частота й характер скарг хворих на ХНТ в стадії загострення

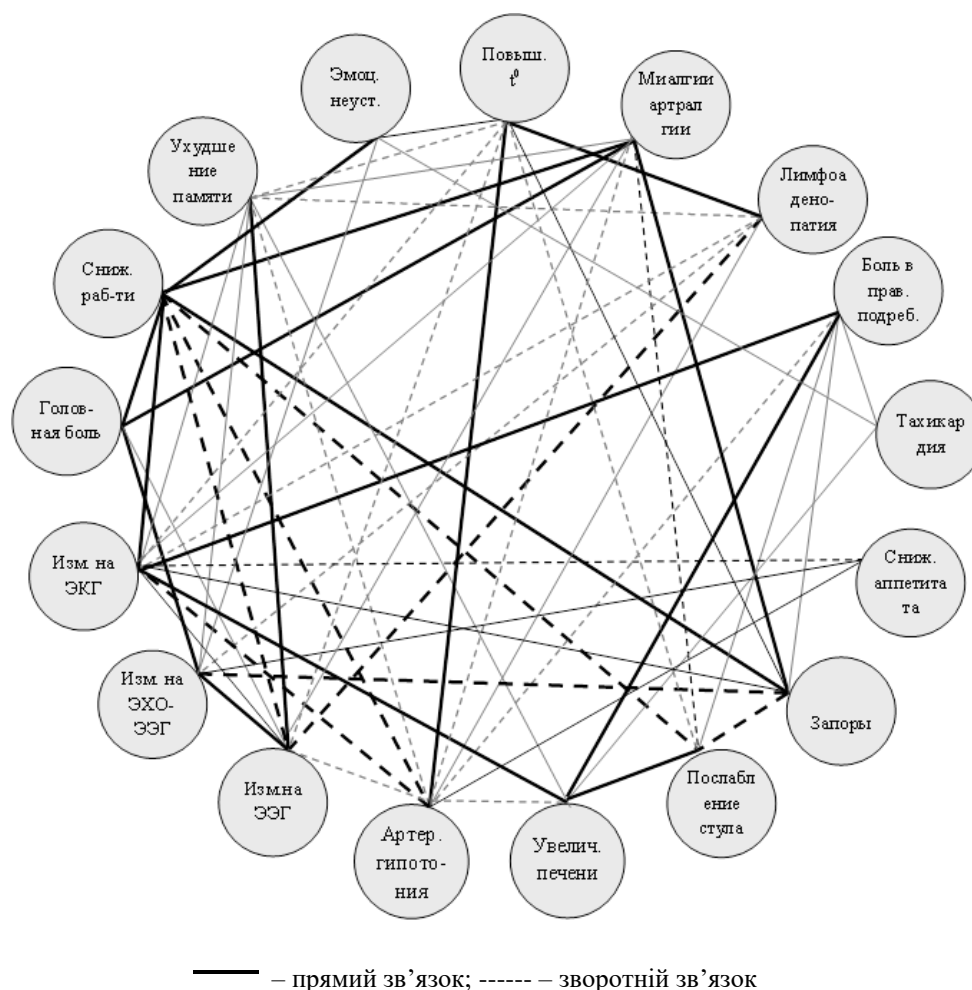


Рис. 2. Инфраструктура корреляционных зв'язків між клінічними і електрофізіологічними показниками у хворих на ХНТ в стадії загострення.

Отже, при загостренні токсоплазмозу відбувається розлад нормальних взаємозв'язків між досліджуваними параметрами.

Таким чином, особливості клінічних проявів у хворих на токсоплазмоз не є специфічними, і мають невелике самостійне діагностичне значення. Однак, дослідження їх в динаміці дозволяє оцінити ступінь тяжкості перебігу захворювання, ефективність проведеної терапії, та значущість для неспецифічної профілактики нервово-психічних ускладнень.

Для об'єктивізації характеру ураження нервової системи у хворих на ХТ в стадії загострення 143 пацієнтам було проведено електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження з оцінкою змін як візуально, так і за допомогою комп'ютерної обробки отриманих результатів. Контрольну групу

склали 20 практично здорових випробовуваних. Було використано єдину незмінену класифікацію ЕЕГ, а також змінену, запропоновану Жирмунською Е. А. [8]. ЕЕГ ознаки порушення біоелектричної активності головного мозку, які свідчили про порушення функціонального стану ЦНС, відзначалися у 135 (77,14 %; $\chi^2 = 50,143$; $p < 0,01$) хворих. Фонова активність була представлена переважно альфа-діапазоном (82,9 %; $p < 0,05$), у 17,1% ($p < 0,05$) переважали хвилі тета-діапазону. Однак, у 73,71 % випадків ($p < 0,05$) значна кількість переважних хвиль мала дезорганізовану форму, поєднувалася зі збільшенням вольтажу в 1,8 рази, порівняно з нормальними показниками, загостренням ритміки і наявністю пароксизмальної активності, що вказувало на функціональні порушення, дифузні зміни біоелектричної активності

головного мозку різного ступеня вираження. У 76 % обстежених ($p < 0,05$) величина міжпівкульної асиметрії за всіма діапазонами не перевищувала 10,29 %, що, за даними ряду авторів [1, 5, 6–8], є допустимою межею щодо відсутності вогнищевих змін електроенцефалографічних характеристик ($p < 0,001$). Найбільше вираження міжпівкульної асиметрії було в діапазоні, переважному на фоновій кривій, що вказувало на функціональні зрушення нормальної взаємодії лімбічних структур головного мозку. При проведенні трихвилинного гіпервентиляційного навантаження рівень електроактивності у 93,72 % випадків збільшувався на 5–15 % від рівня фону з явищами загостреності основного ритму і гіперсинхронізації, а також відзначалася поява білатерально-синхронних спалахів повільних хвиль, переважно в тім'яно-скроневих відведеннях, що пов'язано з підвищенням активуючого впливу ретикулярної формації та характеризує посилення активності в синхронізуючих структурах мозку. Тобто, спостерігалася складна мозаїчність взаємодій синхронізуючих і десинхронізуючих структур мозку на підкірковому рівні, що визначають наявну клінічну симптоматику, можливо, обумовлену токсоплазмозною інвазією. При проведенні провокуючого фотостимуляційного навантаження виявлено найбільше засвоєння нав'язаних ритмів світлового мигтіння в зоні проєкції неспецифічної таламічної системи, що також відображає патологічний стан діенцефально-стовбурових структур мозку, і є наслідком вторинних патологічних впливів на кору головного мозку. Таким чином, виявлені зміни на ЕЕГ свідчать про переважно стовбурові локалізації дифузних змін біоелектричної активності головного мозку, і характеризують нерівномірність і дисбаланс активуючих впливів в різних підсистемах діенцефальних структур головного мозку хворих на ХТ. Можна припустити, що відповідь ЕЕГ на фотостимуляцію у обстежуваних демонструвала порушення в нормальному функціонуванні ритмогенних структур таламуса, і вказувала на підвищену функціональну лабільність стовбурових структур. Отже, в обстежуваній групі

хворих мала місце дисфункція серединних структур мозку. Зміни ЕЕГ у 76 ± 5 % хворих виражалися в дифузійній дисритмії, у 37 ± 5 % хворих періодично виникали розряди епілептичної активності, переважно в скроневих і скронево-тім'яних відведеннях, у 46 ± 5 % хворих були періодичні спалахи високовольтних однотипних повільних хвиль одночасно у всіх відведеннях, без просторового розрізнення з обох сторін. У відповідь на трихвилинну гіпервентиляцію у 119 хворих (68 % ; $p < 0,05$) на ЕЕГ посилювалася десинхронізація і дисритмія, підвищувалася частота розрядів загострених хвиль і комплексів пік-хвиля, а також спалахів білатеральної високоамплітудної повільної активності. При фотостимуляції зазначалося просторове переміщення низьких частот в передні відділи головного мозку. У 12 ± 4 % хворих відзначалося зниження реакції на застосовувані подразники або вона була перекручена. Найбільш часте ураження гіпоталамічної області і середнього мозку при ХТ узгоджується з описаним тропізмом токсоплазм до клітин ретикуло-ендотеліальної системи і хоріоїдальної тканин [1, 2, 3, 5, 6, 9, 10]. Крім того, переважне ураження серединних структур мозку дозволяє припустити, що субфебрилітет при ХТ обумовлений не тільки і не стільки інтоксикацією, як вважали багато дослідників, а порушенням центральної регуляції. Зміни на ЕЕГ корелювали з поліморфізмом неврологічної симптоматики і вегетативних порушень, що підтверджує переважну тропність токсоплазмозної інвазії до вегетативних центрів ЦНС. При дослідженні інфраструктури кореляцій між клінічними і електрофізіологічними показниками у хворих на ХТ у стадії загострення до лікування було встановлено, що сильні прямі зв'язки відзначалися між: головним боєм і зниженням працездатності ($r = 0,88$), головним боєм і міалгіями ($r = 0,79$), а також змінами на ЕХО–ЕЕГ ($r = 0,72$); зниження працездатності з високою достовірністю поєднувалося з емоційною лабільністю ($r = 0,78$), міалгіями ($r = 1,00$), й змінами на ЕКГ ($r = 1,00$); погіршення пам'яті поєднувалося із змінами на ЕЕГ ($r = 1,00$);

субфебрилітет – з лімфаденопатією ($r = 0,71$), а також з артеріальною гіпотензією ($r = 0,79$). Зворотні кореляції мали місце між: зниженням працездатності і артеріальною гіпотонією ($r = -1,00$); лімфаденопатією і змінами на ЕЕГ ($r = -1,00$); гіпотензією і збільшенням печінки на УЗД ($r = -0,68$); змінами на ЕКГ та артеріальною гіпотонією ($r = -0,85$); погіршенням пам'яті та артеріальною гіпотонією ($r = -0,69$).

Таким чином, важливим є обстеження змін показників біоелектричної активності мозку у хворих на токсоплазмоз, які можуть служити допоміжними критеріями прогнозування, та бути предикторами нервово-психічних ускладнень при даному паразитозі.

ОБГОВОРЕННЯ. ПРОФІЛАКТИКА ПАРАЗИТАРНИХ ІНВАЗІЙ

Узагальнюючи отримані нами результати досліджень з точки зору покращення профілактики нервово-психічних ускладнень при токсоплазмозі в Україні, слід зазначити, що на даний час існує багато невирішених проблем.

Специфічна профілактика токсоплазмозу, як і більшості паразитарних інвазій на даний час не розроблена.

Неспецифічними профілактичними заходами токсоплазмозу є: санітарно-гігієнічні, медико-ветеринарні, екологічні, санітарно-просвітницькі, відповідно до відомих шляхів зараження та розповсюдження паразитарних інвазій, особливо щодо декретованих верств населення та груп ризику (хворі з імунодефіцитними станами різного походження, вагітні тощо), а також – удосконалення системи епідеміологічного моніторингу, покращення державної системи санепіднагляду.

Вищезазначене потребує удосконалення обізнаності щодо діагностики, особливостей перебігу, терапії та методів неспецифічної профілактики нервово-психічних проявів та ускладнень токсоплазмозу, як з боку лікарів первинної ланки, так і спеціалістів відповідного профілю (неврологів та психіатрів) з

метою своєчасного виявлення та ефективного лікування захворювання.

Неспецифічні, на традиційний погляд, деякі клінічні та нервово-психічні порушення у хворих на токсоплазмоз слід вважати однією з важливих ланок патогенезу хвороби, що підтверджується отриманими результатами, а саме: кореляцією між клінічним поліморфізмом та особливостями стану біоелектричної активності головного мозку обстежених хворих.

ВИСНОВКИ

Доцільним є удосконалення системи епідеміологічного моніторингу за токсоплазмозом та іншими паразитозами в усіх регіонах України, оновлення та удосконалення державної системи санепіднагляду за паразитарними інвазіями.

Заходами неспецифічної профілактики нервово-психічних ускладнень токсоплазмозу, перш за все, є покращення обізнаності лікарів первинної ланки та вузьких спеціалістів щодо клінічних проявів і особливостей патогенезу та терапії даного захворювання.

Важливе соціально-економічне значення для України має розробка методів і засобів ефективної профілактики рецидивів токсоплазмозу для представників населення з груп ризику (вагітних жінок, осіб з імунодефіцитними станами різного генезу тощо).

Необхідним є створення в Україні регіональних центрів з діагностики, лікування, високоефективної профілактики та реабілітації хворих на токсоплазмоз для різних верств населення.

Необхідною та доцільною є розробка провідними фахівцями України комплексної Національної програми з боротьби, діагностики та профілактики паразитарних хвороб, створення національних протоколів, методичних рекомендацій, алгоритмів дій з діагностики, клініки, профілактики та реабілітації хворих на токсоплазмоз та інші паразитарні інвазії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянова Е. Л. Клинико-иммунологическая характеристика хронического токсоплазмоза с поражением органа зрения : дис. канд. мед. наук. СПб.; 2006. 143 с. Available from: <http://www.dissercat.com>
2. Голубовская О. А, редактор. Андрейчин М. А, Шкурба А. В. Инфекционные болезни: учебник. К.: Медицина; 2014. 783 с. Available from: http://www.ec.elibumsa.pl.ua/cgi-bin/cgiirbis_64?b=red20
3. Сергиев В. П., Лобзин Ю. В., Козлов С. С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) : руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2016. 640 с. URL: <https://www.books-up.ru/ru/book/parazitarnye-bolezni-cheloveka-5229792/> (дата обращения: 06.10.2020)
4. Морозов Е. Н., Литвинов С. К., Жиренкина Е. Н. О концепции ликвидации инфекционных болезней. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; (2): 68–73. Available from: <http://www.rsml.med.by>
5. Morita A. Clinical and Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infections. Brain Nerve. 2015; Jul; 67 (7): 777–85. DOI: 10.11477/mf.1416200218.PMID: 26160808 Japanese
6. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. К.: Здоров'я, 2002; (3): 285–315. Available from: <http://www.booksmed.com>
7. Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. Иммуногенетика и биобезопасность. М.: ООО «Миттель Пресс»; 2014. 232 с. Available from: http://www.irbis.rmapo.ru/cgi-bin/cgiirbis_64
8. Жирмунская Е. А. Центральные механизмы афферентации у человека. М. : Медицина; 1997. 272 с. Available from: <http://www.cerebral-asymmetry.narod.ru>
9. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Р. : 3-е издание Ростовского университета; 2000, 224 с. Available from: <http://www.rep.bsmu.by>
10. Kanjilal S., Cho T. A., Piantadosi A. Semin Diagnostic Testing in Central Nervous System Infection. Neurol. 2019. Jun; 39 (3): 297–311. DOI: 10.1055/s-0039-1688441

REFERENCES

1. Aver'janova, EL. Clinical and immunological characteristics of chronic toxoplasmosis with damage to the organ of vision: dissertation. 2006;143. Available from: <http://www.dissercat.com>
2. Golubovskaja, OA, editor, Andrejchin, MA, Shkurba, AV. Infectious diseases: textbook. K. Medicine: 783. 2014. Available from: http://www.ec.elibumsa.pl.ua/cgi-bin/cgiirbis_64?b=red20
3. Sergiev, VP. Human parasitic diseases (protozooses and helminthiases): a guide for doctors StP.; Foliant. 2016: 640. URL: Available from: <https://www.books-up.ru/ru/book/parazitarnye-bolezni-cheloveka-5229792/> [cited 06.10.2020]
4. Morozov, EN, Litvinov, SK, Zhirenkina, EN. About the concept of elimination of infectious diseases. Epidemiology and infectious diseases. 2016; (2): 68–73. Available from: <http://www.rsml.med.by>
5. Morita, A. Clinical and Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infections. Brain Nerve. 2015; Jul; 67 (7): 777–85. DOI: 10.11477/mf.1416200218.PMID: 26160808 Japanese
6. Vozianova, Zhl. Infectious and parasitic diseases. K.: Zdorov'ya. 2002;(3):285–315. Available from: <http://www.booksmed.com>
7. Haitov RM, Alekseev LP. Immunogenetics and biosafety. M.: LLC «Mittel Press». 2014: 232. Available from: http://www.irbis.rmapo.ru/cgi-bin/cgiirbis_64
8. Zhirmunskaja EA. Central mechanisms of afferentation in humans. M.: Medicine. 1997: 272 с. Available from: <http://www.cerebral-asymmetry.narod.ru>
9. Garkavi, LH, Kvakina, EB, Ukolova, MA. Adaptive reactions and resistance of the organism. R.: 3rd edition of Rostov University. 2000: 224. Available from: <http://www.rep.bsmu.by>
8. Kanjilal, S, Cho, TA, Piantadosi, A. Semin. Diagnostic Testing in Central Nervous System Infection. Neurol. 2019, Jun; 39 (3): 297–311. DOI: 10.1055/s-0039-1688441

THE MAIN CLINICAL MANIFESTATIONS OF NERVOUS-MENTAL COMPLICATIONS IN TOXOPLASMIC INFECTION AND THEIR NON-SPECIFIC PREVENTION

Bobrova O., Mikhanovska N, Kryvonos K.

Annotation. The article is dedicated to topical problems of prevention of neuropsychiatric complications of socially significant parasitosis – toxoplasmosis in Ukraine. The clinical features of the course of chronic toxoplasmosis, changes in the bioelectrical activity of the brain in patients with toxoplasmosis in the acute

stage are described. In order to objectify the assessment of the nature of damage to the nervous system of patients, an electroencephalographic (EEG) study was performed with visual assessment and computer processing of the results. Changes in the infrastructure of correlations between clinical and EEG parameters in patients with chronic toxoplasmosis in the acute stage before treatment are described. The main solutions for non-specific prevention of neuropsychiatric complications in this parasite are presented. The significance of the study of the parameters of bioelectrical activity of the brain in patients with toxoplasmosis, which can be used as auxiliary prognostic criteria, is substantiated. The main measures for the prevention of congenital toxoplasmosis, which is dangerous, especially for newborns and people with immunodeficiency, are outlined. The above is a necessary basis for improving the system of epidemiological monitoring for the spread of toxoplasmosis in Ukraine, and strengthening control by state institutions to prevent parasitological pollution, as well as the creation of a National Program for surveillance of parasitic infestations, to control the spread of parasitosis, and warn of severe consequences for the health of the infected.

KEY WORDS: parasitosis; neuropsychiatric complications; toxoplasmosis; prevention

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bobrova Oksana, MD, PhD, Assistant professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; infectious disease doctor, Kharkov Regional Hospital of Infectious Diseases, e-mail: parryprof1@gmail.com, oxana.v.bobrova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>

Mikhanovska Natalia, MD, PhD, Professor of department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University; School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Leading Researcher of Department of Psychiatry State Institution «Institute of Children and Adolescent Health Care Academy of Medical Sciences of Ukraine», e-mail: nata_gm@3g.ua, n.mikhanovskaya@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>

Kryvonos Krystyna, MD, PhD, Assistant professor of department of hygiene and social medicine; V. N. Karazin Kharkiv National University; School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Director of Kharkov Municipal Enterprise «Sanepidservice», e-mail: lkpses@gmail.com, kristina.krivonos@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТОКСОПЛАЗМОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Боброва О. В., Михановская Н. Г., Кривонос К. А.

Аннотация. Статья посвящена актуальным проблемам предупреждения нервно-психических осложнений социально значимого паразитоза – токсоплазмоза в Украине. Описаны клинические особенности течения хронического токсоплазмоза, изменения биоэлектрической активности головного мозга у больных токсоплазмозом в стадии обострения. С целью объективизации оценки характера поражения нервной системы у больных токсоплазмозом, были проведены ЭЭГ-исследования с визуальной оценкой изменений и компьютерной обработкой полученных результатов. Описаны изменения инфраструктуры корреляций между клиническими и электрофизиологическими показателями у больных хроническим токсоплазмозом в стадии обострения до начала лечения. Представлены основные методы неспецифической профилактики нервно-психических осложнений данного паразитоза. Обоснована важность исследования параметров биоэлектрической активности головного мозга у больных токсоплазмозом как вспомогательного критерия для прогноза нервно-психических осложнений. Предусмотрены основные мероприятия по профилактике врожденного токсоплазмоза, представляющего опасность, прежде всего, для новорожденных и людей с иммунодефицитами. Показана необходимость совершенствования системы эпидемиологического надзора за токсоплазмозом, усиления контроля со стороны государственных учреждений с целью предотвращения процессов паразитологического загрязнения окружающей среды, а также необходимость создания Национальной программы надзора за паразитарными инвазиями в Украине, что поможет контролировать распространение паразитозов и предупредить тяжелые последствия для здоровья инфицированных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: паразитозы; нервно-психические осложнения; токсоплазмоз; профилактика

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Оксана Вячеславовна, к.мед.н., доцент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; врач-инфекционист КНП ХОР Областная клиническая инфекционная больница, e-mail: parryprof1@gmail.com, oхana.v.bobrova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>

Михановская Наталья Геннадьевна, д.мед.н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; ведущий научный сотрудник отделения психиатрии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», e-mail: nata_gm@3g.ua, n.mikhanovskaya@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>

Кривonos Кристина Анатольевна, к.мед.н., доцент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; директор КП «Санепидсервис» Харьковского городского совета; e-mail: 1kpses@gmail.com, kristina.krivonos@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0302-0835>

ОСОБЛИВОСТІ ФЕНОТИПОВОГО РОЗПОДІЛУ ЛІМФОЦИТІВ ТА ЇХ АКТИВІЗАЦІЙНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФЕКЦІЄЮ СПРИЧИНЕНОЮ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ ТА СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький О. В., Гайдучок І. Г.

Вступ. Вірус простого герпесу має здатність до позитивної персистенції в нервових гангліях та клітинах імунної системи з періодичною реактивацією та розвитком широкого спектру клінічних проявів. Клінічні прояви, які залежать від стану імунної системи хазяїна, можуть бути надзвичайно різноманітними – від типових везикулярних висипань на червоній облямівці губ, до розвитку серйозних неврологічних ускладнень, часом з летальними наслідками (зазвичай у імунокомпрометованих осіб). До осіб, яких вважають імунокомпрометованими відносять хворих з вродженими імунodefіцитами, ВІЛ-інфекцією, ятрогенною імуносупресією після трансплантації, а також пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини, які змушені тривало отримувати імуносупресивну терапію. З іншої сторони, герпесвіруси відносять до тригерів, під впливом яких може відбуватися зрив селф-толерантності в генетично схильних осіб. Таким чином, виникає своєрідне «хибне коло», коли на тлі існуючого імунodefіциту герпес набуває рецидивуючого характеру, а потім вірус сам по собі підтримує цей стан шляхом персистенції та реплікації в нервових гангліях та імуноцитах.

Мета. Оцінити стан лімфоцитарної ланки шляхом проведення фенотипування лімфоцитів та визначення активності активізаційних маркерів у хворих із активованою ВПГ 1/2 інфекцією у поєднанні з СЗСТ та порівняти із групами хворих лише на СЗСТ, хворими лише на активовану ВПГ 1/2 інфекцію та практично здоровими особами.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилися 110 пацієнтів: 34 особи з реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу, 40 осіб з системними захворюваннями сполучної тканини (ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією та анкілозуючим спондилоартритом) та 36 осіб з поєднанням реактивованої інфекції спричиненою вірусом простого герпесу та СЗСТ (з відповідними вищезгаданими аутоімунними патологіями).

Результати. У пацієнтів із СЗСТ було відзначено зростання кількості CD3+CD4+ та CD19+CD45+ лімфоцитів, що було вірогідно більше ніж у здорових осіб та одночасне вірогідне зниження рівня CD16+56+ (як порівнюючи із здоровими особами, так і з хворим з ВПГ 1/2 типу інфекцією) та CD4+CD25+ лімфоцитів. У групі хворих із СЗСТ та реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією спостерігали вірогідне збільшення кількості CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+56+ та CD19+CD45+ лімфоцитів, а також CD8+CD28-, на протизагу вираженому зниженню кількості CD8+CD28+. Щодо групи пацієнтів із реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією, то показники лімфоцитарного пулу характеризувалися зростанням CD3+CD8+, CD16+56+ та CD4+CD25+ з паралельним зменшенням кількості CD3-HLA+ та CD8+CD28+ лімфоцитів.

Висновки. Дефекти в роботі гуморальної і клітинної ланок імунної системи у пацієнтів із СЗСТ можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів (вірусу простого герпесу в тому числі), а позитивна персистенція ВПГ 1/2 типу в клітинах імунної системи може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунodefіцитних станів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірус простого герпесу, системні захворювання сполучної тканини, лімфоцитарний пул

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Горбаль Наталя Миронівна, асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69-б, Львів, Україна, 79010, e-mail: n.horbal@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-1539>

Чопяк Валентина Володимирівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69-б, Львів, Україна, 79010, e-mail: chopuyakv@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Синенський Омелян Володимирович, к.мед.н., асистент кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, завідувач ревматологічного відділення КНП ЛОР «ЛОКЛ», вул. Чернігівська, 7, Львів, Україна, 79010, e-mail: synenkyu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Гайдучок Ігор Григорович, к.мед.н., доцент, генеральний директор ТзОВ «Львівський медичний інститут», вул. Поліщука, 76, Львів, Україна, 79018, e-mail: Ihor.Hayduchok@gmail.com , ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6179>

ВСТУП

Віруси простого герпесу належать до родини *Herpesviridae*, підродини альфа-герпесвірусів. Окрім них, ще одним представником цієї групи є вірус вітряної віспи [1]. Рисами, які об'єднують альфа-герпесвіруси, є найкоротший шлях репродукції і виражений цитопатичний вплив, які в клінічній картині проявляються високою швидкістю маніфестації інфекції та появою характерних висипань у разі типового перебігу, або виникнення вогнищ некрозу, якщо захворювання уражає внутрішні органи (органи ШКТ, нервової системи, орган зору та ін.) [2].

Вірус простого герпесу 1/2 типів здатний до позитивної персистенції в нервових гангліях, та згідно останніх даних літератури і в клітинах імунної системи [4, 5]. Під впливом зовнішніх та внутрішніх чинників, таких як переохолодження, інсоляція, стрес, медикаментозно-індукована імуносупресія та інші, можливою стає реактивація вірусу із розвитком широкого спектру клінічних проявів, які залежать від стану імунної організму хазяїна [5, 6]. У імунокомпрометованих пацієнтів дисеміновані і важкі форми інфекції, в тому числі із ураженням нервової системи, печінки та органа зору, зустрічаються набагато частіше. В першу чергу, це хворі з порушенням Т-клітинної ланки імунітету (вроджені імунodefіцити, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія після трансплантації чи у пацієнтів із аутоімунними захворюваннями та ін.) [7, 8].

Найбільш поширеним проявом інфекції є герпетичне ураження шкіри – від невеликого за площею везикулярного висипання, переважно в області межі шкіри та червоної облямівки губ, до розповсюджених уражень з вираженим регіонарним лімфаденітом та інтоксикацією. У розвитку герпетичних везикул виділяють чотири стадії: еритемну, везикулярну, кіркову та клінічного одужання [8].

Окрім класичного, типового перебігу, герпетична інфекція часто рецидивує в

атиповій формі. До атипичних форм відносять: набрякову, зостериформний простий герпес, герпетичну екзему Капоші, виразково-некротичну, геморагічну, геморагічно-некротичну [9]. Найчастіше такі форми, так званий «недіагностований герпес», зустрічаються в осіб з проявами імунodefіцитних порушень різного генезу [10] (за статистикою у чотирьох з п'яти осіб, інфікованих ВПГ-2, інфекція за лишається недіагностованою). Цьому є два пояснення. По-перше, у 20 % йдеться про істинно асимптомну інфекцію, коли прояви і симптоми захворювання не виникають ніколи; по-друге, у трьох з п'яти пацієнтів інфекція маніфестує нетиповою клінічною картиною, тому, її прояви трактуються помилково. Цих пацієнтів можна вважати такими, що мають симптоматично недіагностовану інфекцію. Тому кількість інфікованих осіб набагато більша, ніж тих, хто має встановлений клінічний діагноз ВПГ-інфекції [11, 12, 13]. Саме з цією формою герпесу пов'язують зростання більш ніж на 30 % серопозитивних осіб в США протягом минулих двох десятиліть [12, 14, 15].

В організмі людини постійно здійснюється контроль за індивідуальним клітинно-молекулярним складом. При порушенні імунобіологічного нагляду може розвинути стан посиленої реактивності імунної системи, при якому імунна відповідь розвивається відносно власних клітин, тканини і молекул організму [16]. Аутоімунний характер уражень при ревматологічних захворюваннях вважається доведеним, проте, окремий етіологічний фактор захворювань не встановлений [17]. Зрив толерантності до власних антигенів можливий в генетично схильних осіб під впливом так званих тригерів, які можуть бути як екзогенного, так і ендогенного походження (збудники інфекційних захворювань (віруси, бактерії, гриби, паразити), гормональний дисбаланс, стрес, інсоляція, переохолодження, медикаменти, вакцинація тощо) [18, 19]. Проте, з вище

перерахованих тригерів провідну роль в розвитку аутоагресії, як пускових факторів, відіграють лімфотропні віруси, до яких перш за все належать герпесвіруси [20–22]. Дослідники вважають, що аутоімунні процеси при СЗСТ вірогідніше всього асоційовані з персистуючою чи латентною вірусною інфекцією, що викликає поліклональну активацію В-лімфоцитів, супресію лімфоцитарної та інтерфероніндукуючої здатності лімфоцитів, що призводить до порушення елімінації патогенів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити стан лімфоцитарної ланки шляхом проведення фенотипування лімфоцитів та визначення активності активізаційних маркерів у хворих із активованою ВПГ 1/2 інфекцією у поєднанні з СЗСТ та порівняти із групами хворих лише на СЗСТ, хворими лише на активовану ВПГ 1/2 інфекцію та практично здоровими особами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням знаходилися 110 пацієнтів: 34 особи з реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу, 40 осіб з системними захворюваннями сполучної тканини (ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, системною склеродермією та анкілозуючим спонділоартритом) та 36 осіб з поєднанням реактивованої інфекції спричиненою вірусом простого герпесу та СЗСТ (з відповідними вищезгаданими аутоімунними патологіями). Усі пацієнти знаходилися на амбулаторному або стаціонарному лікуванні у Львівському обласному клінічному діагностичному центрі та у ревматологічному відділенні КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» – клінічних базах кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2016–2019 років.

Група пацієнтів із реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу була сформована із 75 % жінок та 25 % чоловіків (середній вік $18,3 \pm 3,7$). Серед хворих на СЗСТ жіноча частка складала 72,5 %, а чоловіча – 27,5 % (середній вік $23,3 \pm 2,8$). У групі пацієнтів із

СЗСТ та реактивованою інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу статевий розподіл був схожим – 73,5 % жінок та 26,5 % чоловіків (середній вік $20,4 \pm 3,1$). Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз реактивованої інфекції спричиненої вірусом простого герпесу був підтверджений враховуючи типове ураження шкіри і слизових у вигляді герпетичних висипань на шкірі обличчя і/або слизовій оболонці порожнини рота, вуст, носа, статевих органів, сідниць, наявність хоча б одного епізоду реактивації ВПГ 1/2 лабіального та генітального герпесу протягом останнього року підтвердженого виявленням ДНК ВПГ 1/2 типу методом ПЛР хоча б в одному із досліджуваних біологічних середовищ (кров, слина, зішкряб з місця ураження) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням набору реагентів «AmpliSens HSV-typing-FER»)) та/або підвищеним рівнем IgM та IgG до ВПГ-1/2 типу в сироватці крові (з допомогою імуноферментного аналізу згідно методичних рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів «Вектор ВПГ-IgM» та «Вектор ВПГ-IgG» («Вектор Бест», Росія).

Визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів та їх активізаційних маркерів ґрунтувалося на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флюорисцентними мітками, з поверхневими антигенами лімфоцитів і наступним аналізом зразків на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», США).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Microsoft Excel, Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані, які ми отримали є свідченням кількісних змін та, відповідно, функцій лімфоцитів периферичної крові у хворих досліджуваних груп. У таблиці 1 наведений порівняльний аналіз особливостей показників лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів у пацієнтів із реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією, пацієнтів із СЗСТ, пацієнтів із поєднанням вірусної та аутоімунної патологій у порівнянні із здоровими особами.

Як зазначено у таблиці 1, збільшення кількості Т-лімфоцитів було відзначено у всіх досліджуваних групах: у пацієнтів із

СЗСТ рівень Т-лімфоцитів мав тенденцію до збільшення, проте без ознак вірогідності і становив $71,2 \pm 2,25 \%$, при реактивованій ВПГ 1/2 типу інфекції – $72,8 \pm 1,61 \%$ ($p < 0,05$) та у пацієнтів із СЗСТ на тлі активованої ВПГ 1/2 типу інфекції – $73,5 \pm 2,07 \%$ ($p < 0,05$) у порівнянні із практично здоровими особами

($68,3 \pm 1,56 \%$). Кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів складала $30,7 \pm 2,08 \%$ у хворих з реактивованою ВПГ 1/2 типу інфекцією та $28,4 \pm 1,02 \%$ у хворих із СЗСТ на тлі ВПГ 1/2 типу інфекції, що було вірогідно вище у порівнянні із здоровими особами ($25,8 \pm 0,8$) у цих двох групах досліджуваних ($p < 0,05$).

Таблиця 1

**Особливості показників лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів
у хворих досліджуваних груп та здорових осіб**

Показники	Здорові особи (n = 20)	СЗСТ (n = 40)	ВПГ 1/2 типу (n = 34)	СЗСТ+ВПГ 1/2 типу (n = 36)	Показники
CD 3+CD45+ T lymphocytes	$68,3 \pm 1,56$	$71,2 \pm 2,25$	$72,8 \pm 1,61^*$	$73,5 \pm 2,07^*$	CD 3+CD45+ T lymphocytes
CD3+CD8+ lymphocytes	$25,8 \pm 0,8$	$26,8 \pm 1,05$	$30,7 \pm 2,08^*$	$28,4 \pm 1,02^*$	CD3+CD8+ lymphocytes
CD3+CD4+ lymphocytes	$42,5 \pm 0,81$	$45,6 \pm 1,04^*$	$43,1 \pm 1,48$	$45,1 \pm 1,01^*$	CD3+CD4+ lymphocytes
CD16+56 lymphocytes	$9,67 \pm 0,98$	$7,16 \pm 0,75^*$	$14,8 \pm 2,11^{*}\#$	$12,7 \pm 1,02^{*}\#$	CD16+56 lymphocytes
CD19+CD45+ lymphocytes	$12,3 \pm 1,03$	$16,2 \pm 1,10^*$	$12,1 \pm 1,18\#$	$15,2 \pm 1,01^{*}\wedge$	CD19+CD45+ lymphocytes
CD3+HLA+ lymphocytes	$8,58 \pm 0,7$	$7,4 \pm 1,33$	$7,75 \pm 1,36$	$6,8 \pm 0,53^*$	CD3+HLA+ lymphocytes
CD4+, CD25- lymphocytes	$25,2 \pm 1,50$	$28,3 \pm 1,53^*$	$27,6 \pm 1,96$	$30,6 \pm 2,71^*$	CD4+, CD25- lymphocytes
CD8+/28+ lymphocytes	$15,3 \pm 1,22$	$11,6 \pm 1,38^*$	$10,7 \pm 0,92^*$	$10,1 \pm 1,78^*$	CD8+/28+ lymphocytes
CD8+/28- lymphocytes	$9,32 \pm 1,63$	$14,2 \pm 1,8^*$	$13,6 \pm 1,34^*$	$15,7 \pm 2,32^*$	CD8+/28- lymphocytes
CD45+/56+/6 9+ lymphocytes	$2,16 \pm 0,43$	$2,95 \pm 0,65$	$4,91 \pm 0,71^{*}\#$	$3,86 \pm 0,73^*$	CD45+/56+/69+ lymphocytes
CD45+/56+/6 9- lymphocytes	$14,3 \pm 1,36$	$13,6 \pm 1,26$	$9,69 \pm 1,51^{*}\#$	$11,8 \pm 0,09^*$	CD45+/56+/69- lymphocytes

Примітка: * - показник вірогідності між пацієнтами досліджуваних груп та здоровими особами ($p \leq 0,05$)

- показник вірогідності поміж групами хворих на СЗСТ з іншими групами ($P \leq 0,05$);

^ - показник вірогідності поміж групами хворих на активовану ВПГ 1/2 типу та іншими групами ($p \leq 0,05$)

Субпопуляція Т-хелперів характеризувалась збільшенням їх кількості у всіх групах досліджуваних, але в порівнянні із практично здоровими особами ($42,5 \pm 0,81 \%$) ця різниця була вірогідною лише у групах осіб із СЗСТ у поєднанні із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією ($45,1 \pm 1,01 \%$, $p < 0,05$), пацієнтів із СЗСТ ($45,6 \pm 1,04 \%$, $p < 0,05$), на відміну від пацієнтів із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією ($43,1 \pm 1,48 \%$, $p > 0,05$).

Кількість натуральних кілерних у групі пацієнтів із реактивованою ВПГ 1/2 інфекцією та у пацієнтів із СЗСТ+ВПГ 1/2 типу вірогідно відрізнялася як від здорових осіб ($9,67 \pm 0,98 \%$), так і від хворих із СЗСТ і становила $14,8 \pm 2,11 \%$ та $12,7 \pm 1,02 \%$ відповідно ($p < 0,05$). Щодо рівня натуральних кілерних клітин у осіб із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією, то нами було відзначено вірогідне зменшення їх кількості в порівнянні із здоровими особами ($7,16 \pm 0,75$ та $9,67 \pm 0,98$ відповідно,

$p < 0,05$), та іншими групами досліджуваних.

Спостерігалось достовірне зростання популяції В-лімфоцитів у пацієнтів із аутоімунною патологією – $16,2 \pm 1,10 \%$ та у випадку поєднання аутоімунної патології та герпесвірусної інфекції – $15,2 \pm 1,01 \%$ ($p < 0,05$). Варто відзначити, що у пацієнтів із ВПГ-1/2 типу кількість В-лімфоцитів практично не відрізнялася від здорових осіб – $12,1 \pm 1,18 \%$ та $12,3 \pm 1,22 \%$ відповідно, проте була вірогідно нижчою ніж у пацієнтів із СЗСТ без та у поєднанні з інфекцією ВПГ-1/2 типу ($p < 0,05$).

Активовані Т-лімфоцити становили у хворих на СЗСТ $7,4 \pm 1,33 \%$, у групі хворих із реактивованою ВПГ-1/2 інфекцією – $7,75 \pm 1,36 \%$, що не несло ознак вірогідності порівнюючи з здоровими особами, та у осіб із СЗСТ та супутньою ВПГ-1/2 інфекцією – $6,8 \pm 0,53 \%$, що було вірогідно нижчим порівняно із здоровими особами ($8,58 \pm 0,70 \%$). Щодо кількісного складу регуляторних Т-лімфоцитів, то вірогідне підвищення даного пулу клітин у порівнянні із здоровими особами ($7,63 \pm 0,71 \%$) було відмічено у групі СЗСТ+ВПГ-1/2 типу – $11,2 \pm 0,84 \%$ ($p < 0,05$), у групі пацієнтів із реактивованою ВПГ-1/2 типу інфекцією мала місце тенденція до зростання даного пулу клітин. У пацієнтів із СЗСТ нами було виявлено зниження CD4+CD25+ лімфоцитів – $5,76 \pm 0,58$, що вірогідно відрізнялося від здорових осіб ($p < 0,05$).

Результати наших досліджень показали, що у хворих усіх досліджуваних груп відносна кількість Т-лімфоцитів з фенотипом CD8+CD28+ виявилась вірогідно меншою порівняно із здоровими особами ($15,3 \pm 1,22 \%$) і становила $11,6 \pm 1,38 \%$ при СЗСТ, $10,7 \pm 0,92 \%$ при активованій ВПГ-1/2 типу інфекції та $10,1 \pm 1,78 \%$ у випадку поєднання цих патологій. Число CD8+CD28- Т-лімфоцитів було в 1,5 рази більшим ($14,2 \pm 1,8\%$, $p > 0,05$) у хворих з СЗСТ та у 1,7 рази більшим у хворих з СЗСТ на тлі ВПГ-1/2 типу інфекції ($15,7 \pm 2,32 \%$) порівняно із здоровими особами ($9,32 \pm 1,63 \%$, $p < 0,05$).

Кількість кілерних клітин CD56+CD69+ з експресованими ранніми

активізаційними антигенами була вірогідно вищою у хворих з ВПГ-1/2 типу інфекцією ($4,91 \pm 0,71 \%$, $p < 0,05$) порівняно із здоровими особами ($2,16 \pm 0,43 \%$) та із хворими на СЗСТ ($2,95 \pm 0,65 \%$, $p < 0,05$). Ознаки вірогідного підвищення рівня даного пулу клітин також були притаманними хворим із СЗСТ+ВПГ-1/2 типу інфекцією порівнюючи з здоровими особами $3,86 \pm 1,73 \%$, ($p < 0,05$). При аналізі числа CD56+CD69–клітин було виявлено їх зниження у всіх групах досліджуваних хворих, проте вірогідним воно було у групах хворих з ВПГ-1/2 типу $9,69 \pm 1,51 \%$ ($p < 0,05$) та у хворих з СЗСТ на тлі ВПГ-1/2 типу інфекції – $11,8 \pm 1,09 \%$ ($p < 0,05$). У пацієнтів із СЗСТ ми спостерігали тенденцію до зниження рівня CD56+CD69– клітин – $13,6 \pm 1,26 \%$, хоча їх кількість була вірогідно вищою ніж у осіб з ВПГ-1/2 типу ($p < 0,05$).

Достовірне зростання кількості Т-хелперів у хворих на СЗСТ може свідчити про стимуляцію імунної системи, зумовленої впливом аутоантигенів і служити підтвердженням гіперреактивних синдромів, що характерні для аутоімунних захворювань. Так як CD8-клітини являються Т-цитотоксичними лімфоцитами і виконують важливу роль в елімінації з організму чужерідних клітин, в тому числі вірусінфікованих, зростання вмісту CD8-лімфоцитів в периферичній крові хворих із реактивованою інфекцією зумовленою ВПГ-1/2 типів та у групі ВПГ-1/2+СЗСТ відображає загальну стимуляцію цієї клітинної популяції вірусом і являється важливою ланкою в патогенезі розвитку інфекції зумовленою ВПГ-1/2 типів.

Зростання кількості NK-клітин у хворих із інфекцією спричиненою ВПГ-1/2 типів та у пацієнтів групи СЗСТ+ВПГ-1/2 типу зумовлене їх участю в ранній фазі імунної відповіді на вірусну інфекцію. А зниження кількості NK-клітин, яке було відмічено у пацієнтів із СЗСТ, може бути ознакою імунорегуляторної ролі даних клітин в патогенезі цих захворювань. При цьому розвиваються порушення як цитотоксичної, так і імунорегуляторної функції NK-лімфоцитів. Ступінь зниження цитотоксичної активності NK-клітин у разі

СЗСТ (наприклад, СЧВ) зростає зі збільшенням активності захворювання. Наші результати є схожими із колегами, які встановили, що зниження кількості і функціональної активності NK-клітин корелює з періодами активності системного червоного вовчаку і системної склеродермії.

Активация гуморальної ланки імунної системи, що проявилася збільшенням кількості В-лімфоцитів у групі пацієнтів із СЗСТ та СЗСТ+ ВПГ-1/2 типу зумовлена їх поліклональною активацією та продукцією антитіл, що реагують із широким спектром аутоантигенів та зумовлюють полісистемний спектр патологічних уражень, які характерні для аутоімунних захворювань.

Функція лімфоцитів із фенотипом CD4+CD25+ направлена на пригнічення запалення та аутоімунних реакцій і визначається генетичними факторами, зокрема, фактором транскрипції FoxP3, який грає ключову роль в розвитку їх функцій. У пацієнтів із СЗСТ на фоні високої активності запального процесу спостерігалось достовірне зниження клітин із вищезгаданим фенотипом, що демонструвало функціональну неповноцінність в роботі CD4+CD25+, що може служити прогностичним тестом для оцінки передбаченого загострення. А достовірне зростання CD4+CD25+, що спостерігалось у групі хворих із реактивованою інфекцією вірусу герпесу 1/2 типів обмежує силу імунної відповіді ефекторних Т-лімфоцитів, що не дозволяє їм здійснювати контроль над вірусом.

CD28 – мембранний білок, експресований на тимоцитах, на всіх CD4+-лімфоцитів (Т-хелперах) і на 50 % лімфоцитах CD8+-лімфоцитів (Т-цитотоксичних), активованих В-лімфоцитах і являє собою основну молекулу коstimуляції для Т-клітинної активації. Під час активації деякі Т-лімфоцити втрачають CD28, що може слугувати

прогностичним показником для активації вірусних інфекцій. Достовірне зниження кількості CD8+CD28+-клітин у групах пацієнтів із СЗСТ та СЗСТ+ВПГ-1/2 типів є ознакою порушення формування ефективного клітинного імунітету, а підвищення рівня CD8+28- клітин вказує на посилення супресії як клітинної, так і гуморальної ланок імунної системи, формування неадекватного протівірусного захисту за Т-клітинним типом та ризик формування аутоімунних реакцій у пацієнтів персистуючою інфекцією.

CD69 належить до суперсімейства С-лектинів. Ця функціональна тригерна молекула на активованих NK-клітинах є одним із найбільш ранніх експресованих маркерів активації клітинної поверхні. Вона здатна індукувати цитотоксичність та стимулювати продукцію цитокінів. Таким чином, у хворих з рецидивуючою ВПГ-1/2-інфекцією встановлено активацію цитотоксичності за рахунок збільшення кількості CD56+CD69+-клітин на тлі зменшення кількості натуральних кілерних CD56+клітин.

ВИСНОВКИ

Дефекти в роботі гуморальної і клітинної ланок імунної системи у пацієнтів із СЗСТ можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів, а позитивна персистенція ВПГ-1/2 типів в клітинах імунної системи може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунодефіцитних станів.

Таким чином, питання яке неодноразово було обговореним вже протягом більше десятиріч, все ж залишається відкритим до теперішнього часу – являються герпесвіруси пасивними свідками аутоімунних порушень чи, навпаки, антигенними стимуляторами імунного захисту організму людини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hammer M. M., Gosangi B., Hatabu H. Human Herpesvirus Alpha Subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) Viral Pneumonias: CT Findings. J Thorac Imaging. 2018; 33 (6): 384–389. doi: 10.1097/RTI.0000000000000364
2. Dilnessa T., Zeleke H. Cell Culture, Cytopathic Effect and Immunofluorescence Diagnosis of Viral Infection. Journal of Microbiology and Modern Techniques. Volume 2. Issue 1: 1–8.

3. Дьяченко П. А., Дьяченко А. Г. Иммунный ответ на HSV-инфекцию и причины персистенции вируса. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011; № 5: 26–28.
4. Карсонова А. В., Шульженко А. Е., Караулов А. В. Функциональные типы ответа НК-клеток на действие интерферона альфа у пациентов с часто рецидивирующим простым герпесом. Цитокины и воспаление. 2013; Т. 12, № 1/2: 52–56.
5. Tognarelli E. I., Palomino T. F., Corrales N. et al. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 127. doi: 10.3389/fcimb.2019.00127
6. Suazo P. A., Ibañez F. J., Retamal-Díaz A. R., Paz-Fiblas M. V. et al. Evasion of Early Antiviral Responses by Herpes Simplex Viruses. *Mediators Inflamm*. 2015: 593757. doi: 10.1155/2015/593757
7. Melanie A. Ruffner, Kathleen E. Sullivan, Sarah E. Henrickson Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies *Frontiers Immunology* 2017; Vol. 8: 665. doi: 10.3389/fimmu.2017.00665
8. Chad J. Cooper, Sarmad Said, Mohamed Teleb, Paola Rosa, and S. Claudia Didia An Immunocompetent Patient with a Vesicular Rash and Neurological Symptomatology Hindawi Publishing Corporation. Case report In *Medicine* Volume 2013. Article ID 168943. doi.org/10.1155/2013/168943
9. Weed D. J., Nicola A. V. Herpes simplex virus Membrane Fusion. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017; 223: 29–47. doi: 10.1007/978-3-319-53168-7_2
10. Kennedy Peter G. E., Rovnak J., Badani H., Cohrs R. J. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol*. 2015; 96 (Pt7): 1581–1602. doi: 10.1099/vir.0.000128
11. Vasantachart J. M. , Mentern A. Recurrent lumbosacral herpes simplex virus infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jan; 29 (1): 48–49.
12. Agelidis A. M., Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol*. 2015; 10 (10): 1145–1154. doi: 10.2217/fvl.15.85
13. Jenks J. A., Goodwin M. L., Permar S. R. The Roles of Host and Viral Antibody Fc Receptors in Herpes Simplex Virus (HSV) and Human Cytomegalovirus (HCMV) Infections and Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2019; Volume 10. Article 2110: 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2019.02110
14. Katzene S.I., Leib D.A. Herpes Simplex Virus and Interferon Signaling Induce Novel Autophagic Clusters in Sensory Neurons. *Journal of Virology*. 2016; Volume 90. Number 9: 4706–4719. doi: 10.1128/JVI.02908-15
15. Takeuchi O., Akira S. Innate Immunity to Virus Infection. *Immunol Rev*. 2009; 227 (1): 75–86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x
16. Варламова Т. В., Доршакова Н. В., Карапетян Т. А. Вирусы как кофакторы процесса нарушений аутоиммунной толерантности. *ученые записки петрозаводского государственного университета*. 2016; № 8 (161): 14–19.
17. Чопяк В. В. *Лекції з клінічної імунології та алергології для практичних лікарів*. 2018. С. 622.
18. Toussiroit E., Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22 (5): 883–96. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.007.
19. Ramos-Casals M., Cuadrado M. J., Alba P., Sanna G. Et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov; 87 (6): 311–8. doi: 10.1097/MD.0b013e31818ec711.
20. Su, C.; Zhan, G.; Zheng, C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update recruitment of the downstream adaptor TBK1. *Virol. J*. 2016; 13, 38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5
21. David M. Koelle, Peter Norberg, Matthew P. Fitzgibbon, Ronnie M. Russell et al. Worldwide circulation of HSV-2 × HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep*. 2017; 7: 44084. doi: 10.1038/srep44084
22. Ibañez F. J., Farías M. A., Gonzalez-Troncoso M. P. et al. Experimental Dissection of the Lytic Replication Cycles of Herpes Simplex Viruses *in vitro*. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2406. doi: 10.3389/fmicb.2018.02406

REFERENCES

1. Hammer MM, Gosangi B, Hatabu H. Human Herpesvirus Alpha Subfamily (Herpes Simplex and Varicella Zoster) Viral Pneumonias: CT Findings. *J Thorac Imaging*. 2018; 33 (6): 384–389. doi: 10.1097/RTI.0000000000000364
2. Dilnessa T, Zeleke H. Cell Culture, Cytopathic Effect and Immunofluorescence Diagnosis of Viral Infection. *Journal of Microbiology and Modern Techniques*. Volume 2. Issue 1: 1–8.
3. Dyachenko PA, Dyachenko AG. Immune response to HSV infection and causes of persistence of the virus. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2011; № 5: 26–28 . [in Russian]

4. Karsonova AV, Shulzhenko AE, Karaulov AV. Functional types of response of NK cells to the action of interferon alpha in patients with frequent recurrent herpes simplex. *Cytokines and inflammation*. 2013; T. 12, № 1/2: 52–56. [in Russian]
5. Tognarelli EI, Palomino TF, Corrales N. et al. Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9: 127. doi: 10.3389/fcimb.2019.00127
6. Suazo PA, Ibañez FJ, Retamal-Díaz AR, Paz-Fiblas M.V. et al. Evasion of Early Antiviral Responses by Herpes Simplex Viruses. *Mediators Inflamm*. 2015; 593757. doi: 10.1155/2015/593757
7. Melanie A. Ruffner, Kathleen E. Sullivan, Sarah E. Henrickson Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies *Frontiers Immunology* 2017; Vol. 8:665. doi: 10.3389/fimmu.2017.00665
8. Chad J. Cooper, Sarmad Said, Mohamed Teleb, Paola Rosa, and S. Claudia Didia An Immunocompetent Patient with a Vesicular Rash and Neurological Symptomatology Hindawi Publishing Corporation. Case report In *Medicine* Volume 2013. Article ID 168943. doi.org/10.1155/2013/168943
9. Weed DJ, Nicola AV Herpes simplex virus Membrane Fusion. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2017; 223: 29–47. doi: 10.1007/978-3-319-53168-7_2
10. Kennedy Peter GE, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol*. 2015; 96 (Pt 7): 1581–1602. doi: 10.1099/vir.0.000128
11. Vasantachart JM, Mentern A. Recurrent lumbosacral herpes simplex virus infection. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jan; 29 (1): 48–49.
12. Agelidis AM, Shukla D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future Virol*. 2015; 10 (10): 1145–1154. doi: 10.2217/fvl.15.85
13. Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The Roles of Host and Viral Antibody Fc Receptors in Herpes Simplex Virus (HSV) and Human Cytomegalovirus (HCMV) Infections and Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2019; Volume 10. Article 2110: 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2019.02110
14. Katzene SL, Leib DA. Herpes Simplex Virus and Interferon Signaling Induce Novel Autophagic Clusters in Sensory Neurons. *Journal of Virology*. 2016; Volume 90. Number 9: 4706–4719. doi: 10.1128/JVI.02908-15
15. Takeuchi O, Akira S. Innate Immunity to Virus Infection. *Immunol Rev*. 2009; 227 (1): 75–86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x
16. Varlamova TV, Dorshakova NV, Karapetyan TA. Viruses as a cofactors in the process of disorders of autoimmune tolerance. *Scientific notes of Petrozavodsk State University*. 2016; № 8 (161): 14–19. [in Russian]
17. Chopyak VV. Lectures on clinical immunology and allergology for general practitioners. 2018. P. 622. [in Ukrainian].
18. Toussiot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22 (5): 883–96. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.007.
19. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ., Alba P, Sanna G. Et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov; 87 (6): 311–8. doi: 10.1097/MD.0b013e31818ec711.
20. Su C, Zhan G., Zheng C. Evasion of host antiviral innate immunity by HSV-1, an update recruitment of the downstream adaptor TBK1. *Virol. J*. 2016; 13, 38. DOI: 10.1186/s12985-016-0495-5
21. David M. Koelle, Peter Norberg, Matthew P. Fitzgibbon, Ronnie M. Russell et al. Worldwide circulation of HSV-2 × HSV-1 recombinant strains. *Sci Rep*. 2017; 7: 44084. doi: 10.1038/srep44084
22. Ibáñez FJ, Fariás MA, Gonzalez-Troncoso M P et al. Experimental Dissection of the Lytic Replication Cycles of Herpes Simplex Viruses *in vitro*. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2406. doi: 10.3389/fmicb.2018.02406

PECULIARITIES OF PHENOTYPIC DISTRIBUTION OF LYMPHOCYTES AND THEIR ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH INFECTION-BASED INFLAMMATORY

Horbal N. M., Chopyak V. V., Synenkyi O. V., Hayduchok I. H.

Introduction. Herpes simplex virus has the ability to persist during all the life in the nervous ganglia and cells of the immune system with periodic reactivation and the development of a wide range of clinical manifestations. Clinical manifestations depend on the immune status of the host- from typical vesicular rashes on the red border of the lips, to the development of serious neurological complications, sometimes fatal (usually in immunocompromised people). Immunocompromised patients include patients with congenital immunodeficiencies, HIV infection, iatrogenic immunosuppression after transplantation, as well as patients with systemic connective tissue diseases who receive long-term immunosuppressive therapy. On the other

hand, herpesviruses are triggers, under the influence of which there may be a failure of self-tolerance in genetically predisposed individuals. Thus, there is a kind of «vicious circle», when herpes becomes recurrent in people with the existing immunodeficiency, and then the virus itself maintains this condition by persistence and replication in the nerve ganglia and immunocytes.

Aim. Assessment of lymphocyte status by lymphocyte phenotyping and determination of activation markers activity in patients with activated HSV 1/2 infection in combination with Connective Tissue Disease (CTD) and compare with groups of patients with CTD only, patients with only activated HSV 1/2 infection and practically healthy individuals.

Materials and methods. We monitored 110 patients: 34 individuals with reactive herpes simplex virus infection, 40 individuals with systemic connective tissue disease, and 36 individuals with a combination of reactive herpes simplex virus infection and CTD.

Conclusions. Defects in the humoral and cellular parts of the immune system in patients with CTD can provoke inadequate immune protection against pathogenic microorganisms, and lifelong persistence of HSV type 1/2 in immune system cells can lead to death or decreased functional activity of immune system cells and secondary immunodeficiency.

KEY WORDS: herpes simplex virus, systemic connective tissue diseases, lymphocyte pool

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Horbal Natalya, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69-b, Pekarska street, Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: n.horbal@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-1539>

Chopyak Valentyna, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69-b, Pekarska street, Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: chopiyakv@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Sylenkyi Omelyan, PhD, Assistant of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Head of the Rheumatology Department of the Lviv Regional Clinical Hospital, 7, Chernihivska Street, Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: sylenkyi@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Gayduchok Ihor, PhD, Associate Professor, General Director of Lviv Medical Institute, 76, Polishchuka street, Lviv, Ukraine, 79018, e-mail: Ihor.Hayduchok@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6179>

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ АКТИВИЗАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА И СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький Е. В., Гайдучок И. Г.

Вступление. Вирус простого герпеса обладает способностью к пожизненной персистенции в нервных ганглиях и клетках иммунной системы с периодической реактивацией и развитием широкого спектра клинических проявлений. Клинические проявления, которые зависят от состояния иммунной системы хозяина, могут быть чрезвычайно различными – от типичных везикулярных высыпаний на красной кайме губ, до развития серьезных неврологических осложнений, иногда с летальным исходом (обычно у иммунокомпроментированных лиц). К лицам, которых считают иммунокомпроментированными, относят больных с врожденными иммунодефицитами, ВИЧ-инфекцией, ятрогенной иммуносупрессией после трансплантации, а также пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, которые вынуждены длительно получать иммуносупрессивную терапию. С другой стороны, герпесвирусы относят к триггерам, под влиянием которых может происходить срыв селф-толерантности у генетически предрасположенных лиц. Таким образом, возникает своеобразный «порочный круг», когда на фоне существующего иммунодефицита течение герпесвирусной инфекции приобретает рецидивирующий характер, а затем вирус сам по себе поддерживает это состояние путем персистенции и репликации в нервных ганглиях и иммунocyтах.

Цель. Оценить и сравнить состояние лимфоцитарного звена путем проведения фенотипирования лимфоцитов и определения активности активизационных маркеров среди больных с СЗСТ и активированной ВПГ-1/2 инфекцией, пациентов с СЗСТ, больными с активированной ВПГ-1/2 инфекцией и практически здоровыми лицами.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 110 пациентов: 34 человека с реактивированной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, 40 человек с системными заболеваниями соединительной ткани и 36 человек с сочетанием реактивированной инфекции вызванной вирусом простого герпеса и СЗСТ.

Выводы. Дефекты в работе гуморального и клеточного звеньев иммунной системы у пациентов с СЗСТ могут провоцировать неадекватность иммунной защиты от патогенных микроорганизмов, а пожизненная персистенция ВПГ-1/2 типа в клетках иммунной системы может приводить к гибели или снижению функциональной активности клеток иммунной системы и возникновению вторичных иммунодефицитных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус простого герпеса, системные заболевания соединительной ткани, лимфоцитарный пул

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Горбаль Наталья Мироновна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69-б, Львов, Украина, 79010, e-mail: n.horbal@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-1539>

Чопяк Валентина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69-б, Львов, Украина, 79010, e-mail: chopyakv@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-2028>

Синенький Емельян Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, заведующий ревматологическим отделением КНС ЛОР «ЛЮКБ», ул. Черниговская, 7, Львов, Украина, 79010, e-mail: synenkyu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3527-0169>

Гайдучок Игорь Григорьевич, к.м.н., доцент, генеральный директор ООО «Львовский медицинский институт», ул. Полищука, 76, Львов, Украина, 79018, e-mail: Ihor.Hayduchok@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5878-6179>

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ СИМПТОМІВ У ДІТЕЙ З ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Карпушенко Ю. В., Павленко Н. В., Волошин К. В.

Вступ. Вивчення гастроінтестинальних уражень у дітей з алергією є актуальною медико-соціальною проблемою і обумовлено зростаючою частотою як алергії, так і патології органів травлення.

Мета. Вивчити клінічні особливості гастроінтестинальних симптомів у дітей із харчовою алергією.

Матеріали та методи. Обстежено 169 дітей 3–17 років, основна група – 105 дітей з харчовою алергією, контрольна – 64 дитини без алергії. За віком пацієнти розділені на три групи: 1-ша – 3–6 років, 2-га – 7–11 років, 3-тя – 12–17 років. Верифікація харчової алергії і патології травної системи проведена згідно діючих протоколів. Результати оброблені методами варіаційної статистики.

Результати. Гастроінтестинальні прояви відзначені у дітей всіх груп (59 %, 65 %, 74 %). Шкірні прояви переважали в 1 та 3 групах. Респіраторні симптоми – у 2 і 3 групах. Поєднання (частіше шкірних та гастроінтестинальних) проявів виявлено у 3 групі. Больовий синдром у дітей основної групи характеризувався помірною інтенсивністю (55,2 %), частіше не пов'язаний з прийомом їжі (45,7 %), локалізований у навколупупочній ділянці (58 %), рідше в епігастрії (23,4 %), у 15 % біль був відсутній. Диспептичний синдром мав прояви нудоти (36,2 %), зниження апетиту (25,7 %) та відрижки (17,1 %). У 34,3 % диспептичний синдром був відсутній. Прояви астеновегетативного синдрому відзначено у 38,1 % дітей основної групи. Взаємозв'язків між видом алергену і характером гастроентерологічної симптоматики не виявлено.

Висновки. Доведено різноманітність клінічних проявів харчової алергії у вигляді шкірних симптомів, гастроінтестинальних, респіраторних та їх поєднання у дітей. Гастроінтестинальні симптоми вказують на наявність функціональних порушень травного тракту. З віком різноманітність харчових алергенів збільшується, якісно не впливаючи на характер гастроінтестинальних симптомів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: діти, травлення, харчова алергія, алергія, шлунково-кишковий тракт

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Карпушенко Юлія Валентинівна, к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, e-mail: juli588k@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-8817>

Павленко Наталія Володимирівна, к.мед.н., доцент кафедри педіатричної гастроентерології та нутріціології, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176, e-mail: pavlenko.nat.v@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-755X>

Волошин Костянтин Вікторович, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: konstantin.voloshin@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

ВСТУП

Алергічні захворювання (АЗ), так само як і захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), є актуальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено їх поширеністю, невинним зростом, кількістю важких та ускладнених форм та порушенням якості життя пацієнтів. Значущість проблематики підкреслюють багато вчених, які говорять про те, що і АЗ, і захворювання ШКТ, вже виходять за рамки педіатрії. [1, 2]. Дані щодо поширеності харчової алергії суперечливі. Так, за відомостей багатьох дослідників, не менш 20–30 % населення впевнені, що у них є ті чи інші прояви

харчової алергії [1]. За результатами епідеміологічних досліджень, поширеність доведеної харчової алергії в розвинутих країнах серед дітей першого року життя складає 6–8 %, серед підлітків – 2–4 %, а серед дорослих – 1,5 % [2].

В перебігу харчової алергії (ХА) чимало органів та систем залучається в патологічний процес, тому й симптоми захворювання вельми різноманітні. Крім того, фізіологія дитячого віку в певні вікові періоди має свої особливості, які, сполучаючись із патологічним процесом у різних органах та системах, призводять до розвитку форм, відмінних від таких у дорослих чи в інших вікових періодах, що, в

свою чергу, ускладнює діагностику та призводить до розвитку ускладнень та неадекватної терапії.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета дослідження – вивчення клінічних особливостей гастроінтестинальних симптомів у дітей з харчовою алергією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 169 дітей з гастроінтестинальними симптомами у віці 3–17 років: основна група – 105 дітей з ХА, контрольна – 64 дитини без алергії. Верифікація ХА за результатами шкірних прик-тестів, провокаційної проби, визначенням специфічних IgE.

Результати опрацьовано параметричними і непараметричними методами варіаційної статистики із застосуванням комп'ютерних програм «Microsoft Excel» (2007), (ліц. № RW2FR-7DFDD-TCF8J-9K9BJ-MJ678) та програми SPSS 21.0 з урахуванням рекомендацій до медично-біологічних досліджень з використанням параметричних та непараметричних методів статистики на персональному комп'ютері типу Pentium IV.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За віковими особливостями всі пацієнти розподілені на 3 групи: 1-ша – 3–6 років, 2-га – 7–11 років, 3-тя – 12–17 років. Серед пацієнтів основної групи за статтю переважали хлопчики, більшість (45 %) у віці 3–6 років. В контрольній групі переважали дівчатка, однаково розподілені за віком.

Різноманіття клінічних проявів ХА розподілено за переважним ураженням систем: шкірні, гастроінтестинальні, респіраторні та їх сполучення (табл. 1). Звертав увагу взаємозв'язок клінічних симптомів із якістю їжі, а також тривалістю маніфестації ХА.

Як видно з наведеної таблиці, гастроінтестинальні прояви ХА відмічені у більше, ніж половини дітей всіх груп (59 %, 65 %, 74 %), з віком мають тенденцію до збільшення. Шкірні прояви частіше відмічені в 1-й та 3-й групах. Респіраторні симптоми – в 2-й та 3-й групах, з віком також мають тенденцію до збільшення.

Таблиця 1

Структура клінічних проявів ХА залежно від віку

Клінічні прояви	Вік (років)					
	3–6		7–11		12–17	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Шкірні	33	70,2 ± 6,7	8	22,8 ± 7	15	65,2 ± 9,9
Гастроінтестинальні	28	59,5 ± 7,1	23	65,7 ± 8	17	73,9 ± 9,1
Респіраторні	4	8,5 ± 4	10	28,5 ± 7,6	9	39,1 ± 10,1
Сполучення	21	44,7 ± 7,2	8	22,8 ± 7	16	69,5 ± 9,6
Відсутні	4	8,5 ± 4	3	8,5 ± 4,7	1	4,3 ± 4,2

Сполучення (частіше шкірних та гастроінтестинальних) проявів більше відзначено в старшому шкільному віці.

При аналізі взаємозв'язків клінічних проявів ХА від тривалості її маніфестації виявлено, що у більшості обстежених є ураження ШКТ та шкіри, респіраторні симптоми приєднувались декілька пізніше. При тривалості маніфестації ХА більше 3-х років частота ураження декількох органів чи систем ($p < 0,05$) збільшувалась. Отже, частота ураження травної системи збільшується з одного боку безпосереднім

впливом алергічного фактору, з іншого боку – через вплив інших пошкоджених органів та систем.

Всі скарги поєднані у три основні синдроми – больовий, диспептичний та астеновегетативний.

Аналіз больового синдрому показав, що у дітей основної групи переважав біль помірної інтенсивності (55,2 %), частіше не пов'язаний з прийомом їжі (45,7 %), локалізований у навколупупковій ділянці (58 %), рідше в епігастрії (23,4 %); у 35,2 % біль був відсутній. В той час, як у групі

контролю вірогідно частіше ($p < 0,05$) відзначений біль слабкої та помірної інтенсивності, що виникає до прийому їжі з локалізацією в епігастрії (51,5 %).

Диспептичний синдром у пацієнтів основної групи мав прояви нудоти (36,2 %), зниження апетиту (25,7 %) та відрижки (17,1 %). У 34,3 % диспептичний синдром був відсутній. В контрольній групі переважали ті ж самі скарги, але з дещо іншою частотою: відрижка (32,8 %), нудота (25,0 %), зниження апетиту (18,7 %), однаково часто до основної групи диспептичний синдром був відсутній.

Прояви астеновегетативного синдрому з переважною емоційною лабільністю відзначено у 38,1 % дітей основної групи та 25 % групи контролю, рідше та приблизно однаково часто в обох групах відмічені: головний біль, слабкість, втомлюваність та запаморочення.

Вивчення больової чутливості при пальпації живота показало високу частоту болісності у правому підребер'ї у пацієнтів основної та контрольної груп (60 % та 73 % відповідно), майже половина дітей (48,6 %) основної групи відзначала слабку болісність в зоні проекції підшлункової залози, що переважає частоту цього симптому у групи контролю (25 %), третина (34,3 %) дітей з ХА мала болісність в навколупупковій ділянці, що вірогідно частіше, ніж у пацієнтів групи контролю (12,4 %). Рідше ($p < 0,05$) у дітей з ХА біль локалізувався в епігастрії (37,1 % проти 57,2 % групи контролю) та пілородуоденальній області (9,1 % проти 32,7 % групи контролю).

Визначення рівня загального IgE дозволило виявити його підвищення у всіх вікових групах дітей з ХА, причому в старшому шкільному віці алергічні реакції IgE-залежного типу зустрічались частіше, ніж у віці від 3 до 11 років. Частіше за все харчова сенсibilізація у обстежених дітей була викликана: рибою, бобами, злаковими, ягодами та фруктами родини розоцвітих, курячим яйцем, білком коров'ячого молока та цитрусовими, декілька рідше – овочами та фруктами (банан, гарбузові, цибуля, буряк, капуста, порічка) помірної та низької ступені активності, що можна пояснити виключенням чинно значущих алергенів із

раціону та формуванням толерантності з віком.

Оцінка впливу активності алергенів на клінічні симптоми дозволила зробити наступні висновки. В 1-й групі відзначалось переважне ураження органів травлення та шкіри (60 % та 68 % відповідно), які обумовлені негативним впливом вищезазначених алергенів високої та помірної активності. В 1-й групі з переважними гастроінтестинальними проявами ХА (66 %), чинно значущими були ті ж самі алергени помірної сенсibilізуючої активності, а також додаткові, переважно білок-утримуючі продукти, за рахунок яких розширюється раціон дитини в цьому віці і які сприяють підвищенню антигенного навантаження на ШКТ. В 3-й групі переважною є помірна та низька сенсibilізація до харчових алергенів.

Обговорення. Проведене дослідження дозволило виявити певні особливості клінічного перебігу функціональних розладів органів травлення, викликаних алергічним фактором. Доведено, що чим довше триває алергічний процес, тим більше комплексність ураження різних систем організму. Виявлені чинні для кожної вікової категорії алергени дозволяють створити персоніфіковані елімінаційні та профілактичні заходи для пацієнтів з групи ризику та хворих.

ВИСНОВКИ

Різноманіття клінічних проявів ХА є свідомством комплексності ураження різних органів і систем, переважно функціонально пов'язаних між собою. Спряженість симптомів ураження декількох органів травної системи ускладнює верифікацію причинно-значущого фактора.

Отримані характеристики больового, диспептичного та астеновегетативного синдромів дозволяють визначити у дітей з ХА наявність функціональних розладів ШКТ.

Негативний вплив на функціонування ШКТ обумовлений високою частотою сполучених розладів органів та систем (70 %), функціонально пов'язаних між собою, тривалістю ХА, а також поширеністю сенсibilізації до різних видів алергенів (т. з. «атопічний марш»).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мунблит Д. Б., Корсунский И. А., Колотилина А. И., Пампура А. Н. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками. Педиатрия. 2017; 96 (6): 150–156.
2. Бубир Л. М. Епідеміологічно – етіологічні аспекти харчової алергії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018; 18, 3 (63): 289–294.
3. Черниш Ю. Р., Охотнікова О. М. Клінічні прояви гастроінтестинальної форми харчової алергії у дітей і підходи до її діагностики. Здоровье ребенка. 2017; 12 (5): 611–622. DOI: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109280
4. Renz H., et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 17098. DOI: 10.1038/nrdp.2017.98
5. Shaker M., Murray RGP, Mann J. A. The ins and outs of an ‘outside-in’ view of allergies: atopic dermatitis and allergy prevention. Curr Opin Pediatr. 2018; 30 (4): 576–581. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000646
6. Hill D. A., Grundmeier R. W., Ramos M., Spergel J. M. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6 (5): 1528–1533. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
7. Martin L. J., et al. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (5): 1690–1698. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.046
8. Jensen E. T., Kuhl J. T., Martin L. J., Langefeld C. D., Dellon E. S., Rothenberg M. E. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (2): 632–637.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.010
9. Sicherer S. H., Sampson H. A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (1): 41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
10. Schuyler A. J., et al. Specific IgG4 antibodies to cow’s milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (1): 139–148. e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.049
11. O’Shea K. M., et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2018; 154 (2): 333–345. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.065

REFERENCES

1. Munblit DB, Korsunskiy IA, Kolotilina AI, Pampura AN. Sindrom enterokolita, indutsirovannogo pishevymi belkami. Pediatriya. 2017; 96 (6): 150–156.
2. Buby LM. Epidemiologichno – etiologichni aspekty xarchovoyi alergiyi. Aktualni problemy suchasnoyi medycyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2018; 18, № 3 (63): 289–294.
3. Chernysh YuR, Oxotnikova OM. Klinichni proyavy gastrointestynalnoyi formy xarchovoyi alergiyi u ditej i pidxody do yiyi diagnostyky. Zdorove rebenka. 2017; 12 (5): 611–622. DOI: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109280
4. Renz H, et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17098. DOI: 10.1038/nrdp.2017.98
5. Shaker M, Murray RGP, Mann JA. The ins and outs of an ‘outside-in’ view of allergies: atopic dermatitis and allergy prevention. Curr Opin Pediatr. 2018; 30 (4): 576–581. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000646
6. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6 (5): 1528–1533. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
7. Martin LJ, et al. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (5): 1690–1698. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.046.
8. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, Langefeld CD, Dellon ES, Rothenberg ME. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (2): 632–637.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.010
9. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141 (1): 41–58. DOI:10.1016/j.jaci.2017.11.003
10. Schuyler AJ, et al. Specific IgG4 antibodies to cow’s milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (1): 139–148. e12. DOI:10.1016/j.jaci.2018.02.049

11. O'Shea KM, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018; 154 (2): 333–345. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.065

CLINICAL PECULIARITIES OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY

Karpushenko Yuliia, Pavlenko Nataliia, Voloshyn Kostyantyn

Introduction. Pediatric allergy problems are widely spread among children of almost all age groups. Number of cases with combined allergic and digestive disorders increases and study of gastrointestinal lesions in children with allergies became an urgent medical and social problem. It is based on the increasing frequency of both allergy and pathology of the digestive system, increasing severity of cases and necessity to analyze type of gastrointestinal disorder in children with allergy and correlation among it.

Objective. To study the clinical features of gastrointestinal symptoms in children with food allergies.

Materials and methods. 169 pediatric patients 3–17 years old were examined. The main group was of 105 children with food allergies, the control group – 64 children without allergies. Verification of food allergy and pathology of the digestive system was carried out in accordance with the current protocols. All patients had skin prick tests, provocative test, determination of specific IgE. All patients were divided into 3 groups by age: 1st – 3–6 years old, 2nd – 7–11 years old, 3rd – 12–17 years old. The results were processed by the methods of variation statistics.

Results. Gastrointestinal manifestations were observed in children of all age groups (59 %, 65 %, 74 %). Skin manifestations predominated in the 1st and the 3rd group. Respiratory symptoms – in groups 2 and 3. A combination (more often of skin and gastrointestinal) manifestations was found in group 3. Pain syndrome in children of the main group was characterized by moderate intensity (55.2 %), more often not associated with food intake (45.7 %), localized in the umbilical region (58 %), less often in the epigastrium (23.4 %), in 15 % there was no pain. Dyspeptic syndrome was manifested by nausea (36.2 %), decreased appetite (25.7 %) and belching (17.1 %). Dyspeptic syndrome was absent in 34.3 % of patients. The manifestations of asthenovegetative syndrome were noted in 38.1 % of children in the main group. The correlation between the type of allergen and the reason of gastrointestinal symptoms has not been identified.

Conclusions. A variety of clinical manifestations of food allergy has been proven in the form of skin, gastrointestinal, respiratory symptoms and their combination. Gastrointestinal symptoms indicate the presence of functional disorders of the digestive tract. With age, the variety of food allergens increases, without qualitatively affecting the nature of gastrointestinal symptoms.

KEY WORDS: children, digestion, food allergy, allergy, digestive system

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Karpushenko Yuliia, PhD, Associate Professor of the department of fundamentals of pediatrics No 2, Kharkiv National Medical University, 4, Nauki ave, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: juli588k@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-8817>

Pavlenko Nataliia, PhD, Associate Professor of the department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58, Amosova str., Kharkiv, Ukraine, 61176, e-mail: pavlenko.nat.v@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-755X>

Voloshyn Kostyantyn, PhD, Associate Professor of the department of Pediatrics No 2, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: voloshin@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

Карпушенко Ю. В., Павленко Н. В., Волошин К. В.

Вступление. Изучение гастроинтестинальных поражений у детей с аллергией является актуальной медико-социальной проблемой и обусловлена нарастающей частотой как аллергии, так и патологии органов пищеварения.

Цель: изучить клинические особенности гастроинтестинальных симптомов у детей с пищевой аллергией.

Материалы и методы: обследовано 169 детей 3–17 лет, основная группа – 105 детей с пищевой аллергией, контрольная – 64 ребенка без аллергии. По возрасту пациенты разделены на группы: 1 – 3–

6 лет, 2 – 7–11 лет, 3 – 12–17 лет. Верификация пищевой аллергии и патологии пищеварительной системы проведена согласно действующих протоколов. Результаты обработаны методами вариационной статистики.

Результаты: гастроинтестинальные проявления отмечены у детей всех групп (59 %, 65 %, 74 %). Кожные проявления преобладали в 1-й и 3-й группах. Респираторные симптомы – во 2-й и 3-й группах. Сочетание (чаще кожных и гастроинтестинальных) проявлений выявлено в 3-й группе. Болевой синдром у детей основной группы характеризовался умеренной интенсивностью (55,2 %), который чаще не связан с приемом пищи (45,7 %), локализован в околопупочной области (58 %), реже в эпигастрии (23,4 %), у 15 % боль отсутствовала. Диспептический синдром проявлялся тошнотой (36,2 %), снижением аппетита (25,7 %) и отрыжкой (17,1 %). У 34,3 % диспептический синдром отсутствовал. Проявления астеновегетативного синдрома отмечены у 38,1 % детей основной группы. Взаимосвязей между видом аллергена и характером гастросимптоматики не выявлено.

Выводы: доказано разнообразие клинических проявлений пищевой аллергии в виде кожных симптомов, гастроинтестинальных, респираторных, их сочетание. Гастроинтестинальные симптомы указывают на наличие функциональных нарушений пищеварительного тракта. С возрастом разнообразие пищевых аллергенов увеличивается, качественно не влияя на характер гастроинтестинальных симптомов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, пищеварение, пищевая аллергия, аллергия, желудочно-кишечный тракт

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпушенко Юлия Валентиновна, к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики педиатрии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, e-mail: juli588k@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-8817>

Павленко Наталия Владимировна, к.мед.н., доцент кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, Харьков, Украина, 61176, e-mail: pavlenko.nat.v@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-755X>

Волошин Константин Викторович, к.мед.н., доцент кафедры педиатрии № 2, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: voloshin@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8262-5159>

МОЖЛИВОСТІ ТАРГЕТНОЇ НЕЙРОТРОФІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ІНФАРКТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Личко В. С.

Метою дослідження було комплексне вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини, цитокинового профілю та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку (ІГМ) для удосконалення лікування.

Матеріали і методи. За допомогою КВЧ діелектрометрії вимірювали комплексну діелектричну провідність (КДП) еритроцитів периферичної крові хворих на ІГМ. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією β -адреноблокатора (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії. Оцінку плазмових рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактору некрозу пухлин (ФНП)- α проводили, використовуючи твердофазний імуоферментний аналіз. Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ в динаміці лікування кріоконсервованою сироваткою кордової крові (КСКК) людини.

Результати. У хворих на ІГМ вже з перших годин розвитку захворювання спостерігається різке зростання рівнів прозапальних цитокинів ІЛ-6 і ФНП- α у сироватці крові (в 9,3 і 3,9 рази відповідно). У дебюті ІГМ відбувається достовірне підвищення значень β -АРМ в 2,4 рази порівняно з контролем і зменшення КДП на 10,0 % після впливу розчином адреналіну. Максимальні рівні β -АРМ ($42,43 \pm 3,64$ УО) відмічаються у хворих із початково тяжким ступенем захворювання. Про однонаправленість механізмів розвитку локальної запальної реакції з підвищенням ступеня β -АРМ свідчать встановлені прямі кореляційні зв'язки між плазмовими рівнями ІЛ-6, ФНП- α та β -АРМ ($r = +0,73$; $p < 0,05$ і $r = +0,86$; $p < 0,05$ відповідно); ІЛ-6, ФНП- α та сумарним клінічним балом за шкалою NIHSS ($r = +0,895$; $p < 0,05$ і $r = +0,9$; $p < 0,05$ відповідно).

Висновки. Проведене дослідження продемонструвало позитивні імуномодулюючі та мембранопротекторні ефекти КСКК людини в гострому періоді ІГМ. Стабілізація абсолютних значень КДП свідчила про зміни рівнів гідратації клітин, викликаючи активацію не тільки мембранорецепторного комплексу (МРК) еритроцитів, а й посилення функціональних характеристик симпато-адреналової системи (САС). Застосування КСКК викликало більш істотне та швидке зниження концентрацій головних прозапальних цитокинів ІЛ-6 і ФНП- α , що свідчило про регулюючий вплив препарату в пригніченні ініційованої гіпоксією локальної запальної реакції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: церебральна ішемія, адренореактивність, інтерлейкін, мембрана, запалення

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Личко Володимир Станіславович, к.мед.н., доцент кафедри нейрохірургії та неврології Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Санаторна, 1, Суми, Україна, 40018, e-mail: volodlychko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

ВСТУП

Однією з найактуальніших медико-соціальних проблем не тільки України, а й усього світу, що відноситься до головних причин смертності й інвалідизації дорослого населення є інфаркт головного мозку (ІГМ) [1, 2].

Сьогодні проводиться значна кількість сучасних фундаментальних досліджень патогенетичних механізмів розвитку ІГМ, але деякі аспекти розвитку гострої церебральної ішемії все ще залишаються маловивченими або практично не вивченими.

До їх числа відносяться повна невизначеність із станом мембранорецепторного комплексу (МРК) клітин, який стає першою мішенню для численних патологічних каскадів за умов гострої церебральної ішемії та, як наслідок, функціональними змінами симпато-адреналової (САС) та цитокинової систем організму. Саме значення тканинної САС у механізмах розвитку ІГМ на сьогодні до кінця не встановлене. На даний час все ще немає єдиного підходу до методики визначення активності САС, отже, немає й однозначної відповіді щодо правильного вибору засобів її діагностики [3, 4].

Також досить добре вивчені механізми ангиогенезу під час різноманітних онкологічних захворювань [5], проте, що стосується механізмів формування колатерального кровообігу в перинекротичній зоні під час гострого періоду ІГМ, дані практично відсутні. Особливо це стосується його регуляції та можливостей фармакологічної стимуляції. Також не з'ясованими під час формування зони некрозу залишаються складні механізми міжклітинної взаємодії [6, 7].

В лікувальній тактиці гострого періоду ІГМ не приділяється достатньої уваги методам медикаментозної корекції мембрано-рецепторної дисфункції, а також можливостям стимуляції вторинного ангиогенезу в зоні ураження, які б однозначно позитивно могли впливати на наслідки захворювання [8, 9]. Враховуючи вираженість локальної запальної реакції в мозковій тканині навіть у не тяжких хворих, на сьогодні все ще не розроблено ефективної імунomodуючої терапії, яка могла б знизити летальність, інвалідизацію та поліпшити якість життя [10, 11].

З цих позицій у межах даного дослідження особливий інтерес представляє вивчення впливу імунomodуючої, мембранопротекторної та проангіогенної терапії на зазначені вище механізми патогенезу ІГМ.

Використання нейротрофічних факторів є потенційно новим методом лікування серцево-судинних захворювань і їх ускладнень, яким і є ІГМ [12]. Останніми роками були проведені численні експериментальні дослідження з вивчення ефективності даного класу лікарських засобів при різноманітній патології, але стосовно використання їх в гострому періоді ІГМ даних практично немає [13, 14].

Одним із таких препаратів є кріоконсервована сироватка кордової крові (КСКК) людини під назвою «Кріокорд», що містить цілий набір різноманітних БАР, які мають стимулювати репаративні процеси мозкової тканини. Препарат розроблено в Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України й дозволено Міністерством охорони здоров'я для клінічного використання.

МЕТА

Метою роботи було комплексне вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини, цитокінового профілю та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку для удосконалення лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вимірювання КДП проводили методом КВЧ діелектрометрії. Зміни осмотичної резистентності еритроцитів під дією β -адреноблокатора (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії. Оцінку плазмових рівнів інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактору некрозу пухлин (ФНП)- α проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу. Фармакологічні дослідження проводили *in vivo*. Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програми Statistica 6.0.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ на 1-у, 10-у та 21-у добу захворювання. Критеріями відбору хворих були: вік від 46 до 79 років; перший у житті ІГМ з локалізацією в басейні кровопостачання середньої мозкової артерії; госпіталізація хворого до 24 год від початку захворювання; результати МРТ-дослідження, що виключали внутрішньочерепний крововилив або інше не ішемічне ураження головного мозку.

Особи чоловічої статі склали 185 хворих (52,8 %), жіночої – 165 (47,2 %). Середній вік обстежених хворих склав $65,2 \pm 0,7$ років (межі коливань від 46 до 79 років). Як групу порівняння додатково було обстежено 30 умовно здорових осіб (17 чоловіків і 13 жінок, середній вік – $60,4 \pm 0,8$ років), що однорідні за статтю та віком із групою хворих на ІГМ.

Всі дослідження, що проводилися за участі людей, виконувалися згідно Гельсінської декларації (1964, останній перегляд 64th WMA General Assembly, Brazil, 2013).

Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі були випадковим чином до початку лікування

розділені на 2 групи: 1-ша (n = 175) – недиференційована терапія + диферентційована з призначенням ацетилсаліцилової кислоти (АСК); 2-га (n = 175) – недиференційована терапія + диферентційована з призначенням АСК, що була доповнена введенням 1 мл внутрішньовенно розчину КСКК протягом 10 діб.

Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту об'єктивізували за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою за 15 показниками, що виражалася в балах у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-ту та 21-шу добу.

На підставі цього всі хворі були розділені на 2 клінічні підгрупи: А (n = 183) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS у 1-й групі $11,74 \pm 0,33$, у 2-й – $11,61 \pm 0,22$); В (n = 167) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS у 1-й групі – $23,11 \pm 0,37$, у 2-й – $24,06 \pm 0,29$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи патогенетичне значення функціональних порушень адренергічної рецепторної системи у гострому періоді ІГМ за допомогою КВЧ діелектрометрії та методу визначення ОРЕ було досліджено динаміку змін β -АРМ і значень КДП під дією біологічно активних речовин (БАР).

Показники β -АРМ осіб контрольної групи знаходилися в межах норми (середній груповий показник склав $15,3 \pm 4,4$ УО), що згідно методики [15] відповідає нормальній β -АРМ (2–20 УО). Для хворих із середнім ступенем тяжкості ІГМ (підгрупа А) цей показник перевищував нормальні значення в 1,97 рази, що відповідає середньому ступеню β -АРМ (21–40 УО), тобто вказує на знижену здатність АРц мембран еритроцитів зв'язувати блокатор внаслідок ефекту десенсибілізації. Аналогічна ситуація спостерігалася у разі еритроцитів хворих із тяжким перебігом ІГМ (підгрупа В), де показник β -АРМ перевищував нормальні значення в 2,8 разів і характеризувався низьким ступенем β -АРМ (> 41 УО).

β -АРМ на 10-ту добу захворювання наближались один до одного у обох групах. Їх достовірне зниження у

порівнянні з показниками на 1-шу добу після появи гострої неврологічної симптоматики відбулося в середньому на 4 УО та на 10 УО відповідно. Це можна пояснити тим, що при незначному ураженні адренореактивної системи в умовах гіпоксичного стресу МРК клітин здатен більш легко та швидше відновлюватися, ніж при тяжкому пошкодженні.

У хворих із тяжким ступенем ІГМ 2-ї групи також були виявлені більш низькі значення β -АРМ на 10-ту добу у порівнянні з відповідними показниками 1-ї групи. У відсотковому вираженні значення β -АРМ у хворих на тяжкий ІГМ на 10-ту добу знижувалися у 2-й групі на 25,4 %, в той час як у 1-й – лише на 11,3 %.

Якщо оцінювати динаміку значення β -АРМ на 21-шу добу лікування, то можна простежити позитивні зміни показника, що наближався до контрольних значень, практично в усіх групах хворих. Особливо це було видно у хворих 2-ї групи у середньотяжкому стані, що додатково отримували КСКК. Максимальні значення даного показника на 21-шу добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ ($32,75 \pm 2,72$ УО), які отримували стандартне лікування, що все ще більше ніж у 2 рази перевищували контрольні значення.

Результати КВЧ діелектрометрії продемонстрували, що у всіх зразках хворих 2-ї групи, які додатково отримували КСКК, спостерігалася тенденція до збільшення абсолютних значень КДП на фоні призначеного лікування, що свідчить про зміни рівнів гідратації еритроцитів. Все це вказує на збільшення кількості вільної води в зразках і зменшення кількості пов'язаної, що ймовірно, викликане призначенням лікуванням. Дане припущення можна зробити виходячи з того, що вплив на клітини призначенням лікуванням зменшує товщину примембранного шару до 20 %. Це впливає на швидкість обмінних процесів у системі «клітина-міжклітинне середовище», тим самим змінюючи режим функціонування клітини.

Таким чином, виявляючи збільшення фракції вільної води в клітинах можна зробити висновок про позитивний ефект, що підтверджений фізико-біологічними

методами на рівні мембрано-рецепторного апарату.

При аналізі середніх значень ІЛ-6 у хворих на ІГМ було виявлено, що найбільш високі рівні ІЛ-6 в сироватці крові визначалися у хворих із процесом тяжкого ступеня під час госпіталізації, при цьому їх рівні перевищували показники контрольної групи майже в 10 разів ($34,33 \pm 2,9$ пг/мл при ІГМ тяжкого ступеня проти $3,51 \pm 0,28$ пг/мл в групі контролю, $p < 0,001$). У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості рівні ІЛ-6 перевищували показники контрольної групи в 5 разів ($17,62 \pm 2,3$ пг/мл, $p < 0,001$). Всі виявлені зміни вказують на максимальну напруженість стрес-реалізуючої імунної системи при тяжких ІГМ.

У хворих на тяжкий ІГМ 2-ї групи були виявлені достовірно більш низькі значення ІЛ-6 на 10-ту добу у порівнянні з відповідними показниками на 10-ту добу 1-ї групи ($p < 0,05$). У відсотковому вираженні рівні ІЛ-6 у хворих на тяжкий ІГМ на 10-ту добу достовірно знижувалися у 2-й групі на 48,5 %, в той час як у 1-й – лише на 30,1 %.

Якщо оцінювати динаміку рівнів ІЛ-6 на 21-шу добу лікування, то можна простежити позитивні зміни показника, що наближався до контрольних значень практично в усіх групах хворих. Особливо це було видно у хворих 2-ї групи у середньотяжкому стані, що додатково отримували КСКК. Максимальні значення рівнів ІЛ-6 на 21-шу добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ, які отримували стандартне лікування ($10,84 \pm 1,44$ пг/мл), що все ще більше ніж у 3 рази перевищували контрольні показники.

В дебюті ІГМ та на 10-ту добу були виявлені достовірно вищі за контроль концентрації ФНП- α у групах всіх хворих без виключення ($p < 0,05$), які склали відповідно $16,35 \pm 0,77$ пг/мл та $13,88 \pm 0,66$ пг/мл при контрольному значенні $4,12 \pm 0,34$ пг/мл. На 10-ту добу захворювання в групі всіх хворих спостерігалася достовірне зниження рівнів ФНП- α порівняно зі значеннями в дебюті захворювання ($p < 0,05$). На 21-шу добу після появи гострої неврологічної симптоматики в групі всіх хворих зберігалася загальна тенденція до

зниження концентрації ФНП- α , але все ще рівень показника, що вивчався перевищував контрольні значення – $7,02 \pm 0,44$ пг/мл проти $4,12 \pm 0,34$ пг/мл відповідно.

Це є свідченням напруженості тригерних механізмів стрес-відповіді вже з перших годин захворювання та узгоджується з літературними даними про участь ФНП- α в активації стрес-реалізуючої імунної системи при гіпоксичному ушкодженні мозкової речовини [10]. У хворих на ІГМ спостерігалася тенденція до зниження рівнів ФНП- α на 10-ту добу захворювання, що мала високий ступінь достовірності тільки в 2-й групі – до $14,57 \pm 0,38$ пг/мл у 1-й групі та $11,84 \pm 0,67$ пг/мл у 2-й відповідно.

Рівні ФНП- α у хворих 2-ї групи після лікування знижувалися більше, ніж у 3 рази, в той час як у 1-й групі – всього в 1,8 рази порівняно з відповідними показниками до лікування. Тобто, хворі, що отримували в комплексному лікуванні імунобіологічний препарат КСКК, мали додатковий потужний фармакологічний стрес-лімітуючий вплив.

Під час статистичної обробки взаємозв'язків між рівнями ІЛ-6 та ФНП- α у хворих на ІГМ було виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між даними показниками на 1-шу добу захворювання ($r = +0,91$; $p < 0,05$), що підтверджує однонаправленість їх дії в індукції патологічних процесів під час ІГМ.

Також виявлено прямі достовірні кореляційні зв'язки рівнів ІЛ-6 і ФНП- α в сироватці крові та β -АРМ ($r = +0,93$; $p < 0,05$ і $r = +0,91$; $p < 0,05$ відповідно) у хворих на ІГМ в дебюті захворювання, що вказують на однонаправлені механізми розвитку локальної запальної реакції із підвищенням функціональної активності САС.

Зворотні кореляційні зв'язки значень ІЛ-6 і ФНП- α в сироватці крові й КДП ($r = -0,78$; $p < 0,05$ і $r = -0,85$; $p < 0,05$ відповідно) свідчать про інгібуючий вплив патофізіологічних процесів, пов'язаних із активацією цитокінової системи на функціональний стан адренорецепторної системи хворих на ІГМ.

ВИСНОВКИ

Проведений експеримент показав, що активувати репаративні процеси можна призначенням КСКК, що містить у своєму складі численні фактори росту (наприклад, васкулоендотеліальний і тромбоцитарний фактори росту, фактор росту фібробластів, трансформуючі фактори росту β й ін.), які можуть стимулювати мітогенез, хемотаксис і диференціювання клітин.

Враховуючи наявність потужної запальної реакції в тканині мозку під час гострого періоду ІГМ, важливою є також протизапальна дія КСКК, що реалізується завдяки присутності в складі деяких протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-8,

ІЛ-10) [16, 17]. Тим паче, що деякі з них, наприклад ІЛ-8, окрім протизапальної дії, виступає також в якості промотора ангіогенної активності, стимулюючи виживання, проліферацію та міграцію ЕК.

Таким чином, результати проведені дослідження вказують на те, що КСКК може бути ефективним препаратом для лікування пошкоджень мозкової тканини, які спричинені ІГМ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Планується вивчення змін показників протизапальних факторів імунної системи під час гострого періоду ІГМ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M. S., Callaway C. W. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10): E56–E528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017; 23 (1): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
3. De Raedt S., De Vos A., De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 348 (1–2): 24–34. DOI: 10.1016/j.jns.2014.12.007
4. Choi-Kwon S., Ko M., Jun S. E., Kim J., Cho K. H., Nah H. W., et al. Post-Stroke Fatigue May Be Associated with the Promoter Region of a Monoamine Oxidase A Gene Polymorphism. *Cerebrovascular Diseases*. 2017; 43 (1–2): 54–8. DOI: 10.1159/000450894
5. Albin A., Tosetti F., Benelli R., Noonan D. M. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Research*. 2005; 65 (23): 10637–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3473
6. Duchnowski P., Hryniewicz T., Kusmierczyk M., Szymanski P. Red cell distribution width is a prognostic marker of perioperative stroke in patients undergoing cardiac valve surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017; 25 (6): 925–9. DOI: 10.1093/icvts/ivx216
7. Zhang E., Liao P. Brain transient receptor potential channels and stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2015; 93 (8): 1165–83. DOI: 10.1002/jnr.23529
8. Zhang L., Zhang H., Sun K., Song Y., Hui R., Huang X. The 825C/T polymorphism of G-protein β 3 subunit gene and risk of ischaemic stroke. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19 (9): 709–14. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001883
9. Jiang W., Hu W., Ye J. L., Tian Y. H., Zhao R., Du J., et al. Contribution of Apelin-17 to Collateral Circulation Following Cerebral Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*. 2019; 10 (3): 298–307. DOI: 10.1007/s12975-018-0638-7
10. Boehme A. K., McClure L. A., Zhang Y., Luna J. M., Del Brutto O. H., Benavente O. R., et al. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study. *Stroke*. 2016; 47 (3): 659–67. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012166
11. Ludewig P., Winneberger J., Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 326: 38–44. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.012
12. Foldvari M., Chen D. W. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regeneration Research*. 2016; 11 (6): 875–7. DOI: 10.4103/1673-5374.184448
13. Liu X. F., Ye R. D., Yan T., Yu S. P., Wei L., Xu G. L., et al. Cell based therapies for ischemic stroke: From basic science to bedside. *Progress in Neurobiology*. 2014; 115: 92–115. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.007
14. Patel RAG, McMullen P. W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017; 59 (6): 542–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.005

15. Малахов В. О., Носатов А. В., Фісун А. І., Сіренко С. П., Білоус О. І. Спосіб комплексного лікування порушень мозкового кровообігу. Заявл. 29.10.2007; Номер патенту: 30703 Оpubл. 11.03.2008.
16. Ehrhart J., Sanberg P. R., Garbuzova-Davis S. Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018; 22 (12): 6157–66. DOI: 10.1111/jcmm.13898
17. Lin W., Hsuan Y. C., Lin M. T., Kuo T. W., Lin C. H., Su Y. C., et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Preserve Adult Newborn Neurons and Reduce Neurological Injury after Cerebral Ischemia by Reducing the Number of Hypertrophic Microglia/Macrophages. *Cell Transplant*. 2017; 26 (11): 1798–810. DOI: 10.1177/0963689717728936

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139 (10): E56–E528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017; 23 (1): 15–39. DOI: 10.1212/CON.0000000000000416
3. De Raedt S, De Vos A, De Keyser J. Autonomic dysfunction in acute ischemic stroke: An underexplored therapeutic area? *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 348 (1–2): 24–34. DOI: 10.1016/j.jns.2014.12.007
4. Choi-Kwon S, Ko M, Jun SE, Kim J, Cho KH, Nah HW, et al. Post-Stroke Fatigue May Be Associated with the Promoter Region of a Monoamine Oxidase A Gene Polymorphism. *Cerebrovascular Diseases*. 2017; 43 (1–2): 54–8. DOI: 10.1159/000450894
5. Albini A, Tosetti F, Benelli R, Noonan DM. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Research*. 2005; 65 (23): 10637–41. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3473
6. Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kusmierczyk M, Szymanski P. Red cell distribution width is a prognostic marker of perioperative stroke in patients undergoing cardiac valve surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2017; 25 (6): 925–9. DOI: 10.1093/icvts/ivx216
7. Zhang E, Liao P. Brain transient receptor potential channels and stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2015; 93 (8): 1165–83. DOI: 10.1002/jnr.23529
8. Zhang L, Zhang H, Sun K, Song Y, Hui R, Huang X. The 825C/T polymorphism of G-protein beta3 subunit gene and risk of ischaemic stroke. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19 (9): 709–14. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001883
9. Jiang W, Hu W, Ye L, Tian YH, Zhao R, Du J, et al. Contribution of Apelin-17 to Collateral Circulation Following Cerebral Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*. 2019; 10 (3): 298–307. DOI: 10.1007/s12975-018-0638-7
10. Boehme AK, McClure LA, Zhang Y, Luna JM, Del Brutto OH, Benavente OR, et al. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study. *Stroke*. 2016; 47 (3): 659–67. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012166
11. Ludwig P, Winneberger J, Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *Journal of Neuroimmunology*. 2019; 326: 38–44. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.012
12. Foldvari M, Chen DW. The intricacies of neurotrophic factor therapy for retinal ganglion cell rescue in glaucoma: a case for gene therapy. *Neural Regeneration Research*. 2016; 11 (6): 875–7. DOI: 10.4103/1673-5374.184448
13. Liu XF, Ye RD, Yan T, Yu SP, Wei L, Xu GL, et al. Cell based therapies for ischemic stroke: From basic science to bedside. *Progress in Neurobiology*. 2014; 115: 92–115. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.11.007
14. Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017; 59 (6): 542–8. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.005
15. Malakhov VO, Nosatov AV, Fisun AI, Sirenko SP, Bilous OI. Sposib kompleksnoho likuvannia porushen mozkovoho krovoobihu. Zaiavl. 29.10.2007; United patent 30703. Opubl. 11.03.2008.
16. Ehrhart J, Sanberg PR, Garbuzova-Davis S. Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018; 22 (12): 6157–66. DOI: 10.1111/jcmm.13898
17. Lin W, Hsuan YC, Lin MT, Kuo TW, Lin CH, Su YC, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Preserve Adult Newborn Neurons and Reduce Neurological Injury after Cerebral Ischemia by Reducing the Number of Hypertrophic Microglia/Macrophages. *Cell Transplant*. 2017; 26 (11): 1798–810. DOI: 10.1177/0963689717728936

POSSIBILITIES OF TARGET NEUROTROPHIC THERAPY OF ISCHEMIC STROKE

Lychko V. S.

The study aimed to comprehensively investigate the features of changes in the structural and functional characteristics of the brain tissue, cytokine profile, and β -adrenergic reception in the acute period of ischemic stroke (IS) to optimize treatment.

Materials and methods. EHF dielectrometry was used to measure the complex dielectric conductivity (CDC) of peripheral blood erythrocytes in patients with IS. Changes in the osmotic resistance of erythrocytes (ORE) under the action of β -adrenergic blockers (β -AB) were determined by photoelectron colourimetry. Plasma levels of interleukin (IL)-6 and tumour necrosis factor (TNF)- α were assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay. The basis of the work was the materials of a comprehensive examination of 350 patients with the first in life IS in the dynamics of treatment with human cryopreserved cord blood serum (CCBS).

Results. In patients with IS, from the first hours of the development of the disease, there is a sharp increase in the levels of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α in the blood serum (by 9.3 and 3.9 times, respectively). At the onset of IS, there is a significant increase in the level of β -ARM by 2.4 times as compared with the control and a decrease in CDC by 10.0 % after exposure to an adrenaline solution. The maximum levels of β -ARM (42.43 ± 3.64 CU) are observed in patients with initially severe disease. The established direct correlations between plasma levels of IL-6, TNF- α and β -ARM ($r = 0.73$; $p < 0.05$ and $r = +0.86$; $p < 0.05$, respectively); IL-6, TNF- α and total clinical score on the NIHSS scale ($r = +0.895$; $p < 0.05$ and $r = +0.9$; $p < 0.05$, respectively).

Conclusions. The study has demonstrated the positive immunomodulatory and membrane-protective effects of human CCBS in the acute period of IS. Stabilization of the absolute values of CDC indicated changes in the levels of cell hydration, causing the activation of not only the membrane receptor complex (MRC) of erythrocytes but also an increase in the functional characteristics of the sympathoadrenal system (SAS). The use of CCBS caused a more significant and rapid decrease in the concentrations of the central proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α , which indicated the regulatory effect of the drug in suppressing the local inflammatory response initiated by hypoxia.

KEY WORDS: cerebral ischemia, adrenergic reactivity, interleukin, membrane, inflammation

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Volodymyr Lychko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute of Sumy State University, 1, Sanatorna st., Sumy, Ukraine, 40018, e-mail: volodychko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лычко В. С.

Целью исследования было комплексное изучение особенностей изменений структурно-функциональных характеристик мозговой ткани, цитокинового профиля и β -адренорецепции в остром периоде инфаркта головного мозга (ИГМ) для оптимизации лечения.

Материалы и методы. С помощью крайне высокочастотной (КВЧ) диэлектрометрии измеряли комплексную диэлектрическую проводимость (КДП) эритроцитов периферической крови больных ИГМ. Изменения осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) под действием β -адреноблокаторов (β -АБ) определяли методом фотоэлектронной колориметрии. Оценку плазменных уровней интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухолей (ФНО)- α проводили, используя твердофазный иммуноферментный анализ. Основой работы были материалы комплексного обследования 350 больных с первым в жизни ИГМ в динамике лечения криоконсервированной сывороткой кордовой крови (КСКК) человека.

Результаты. У больных ИГМ уже с первых часов развития заболевания наблюдается резкий рост уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови (в 9,3 и 3,9 раз соответственно). В дебюте ИГМ происходит достоверное повышение уровня β -АРМ в 2,4 раза по сравнению с контролем и уменьшение КДП на 10,0 % после воздействия раствором адреналина. Максимальные уровни β -АРМ ($42,43 \pm 3,64$ УЕ) отмечаются у больных с исходно тяжелой степенью заболевания. Об односторонности механизмов развития локальной воспалительной реакции с

повышением степени β -АРМ свидетельствуют установленные прямые корреляционные связи между плазменными уровнями ИЛ-6, ФНО- α и β -АРМ ($r = +0,73$; $p < 0,05$ и $r = +0,86$; $p < 0,05$ соответственно); ИЛ-6, ФНО- α и суммарным клиническим баллом по шкале NIHSS ($r = +0,895$; $p < 0,05$ и $r = +0,9$; $p < 0,05$ соответственно).

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало положительные иммуномодулирующие и мембранопротекторные эффекты КСКК человека в остром периоде ИГМ. Стабилизация абсолютных значений КДП свидетельствовала об изменениях уровней гидратации клеток, вызывая активацию не только мембранно-рецепторного комплекса (МРК) эритроцитов, но и усиление функциональных характеристик симпато-адреналовой системы (САС). Применение КСКК вызвало более существенное и быстрое снижение концентраций главных провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , что свидетельствовало о регулирующем влиянии препарата в угнетении инициированной гипоксией локальной воспалительной реакции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: церебральная ишемия, адренореактивность, интерлейкин, мембрана, воспаление

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лычко Владимир Станиславович, к.мед.н., доцент кафедры нейрохирургии и неврологии Медицинского института Сумского государственного университета, ул. Санаторная, 1, Сумы, Украина, 40018, e-mail: volodlychko@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5518-5274>

ПОКАЗНИКИ ТРАНСПОРТУ КИСНЮ У ГОСТРОМУ ТА РАННЬОМУ ПЕРІОДАХ ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПРИ БАГАТОЕТАПНІЙ ОПЕРАТИВНІЙ КОРЕКЦІЇ ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Матвієнко М. С.

Резюме. Порушення системи транспорту кисню відіграють велику роль у розвитку поліорганної недостатності і є маркером тканинної гіпоксії та ішемії, які можуть бути ефективними для прогнозування виживаності пацієнтів, тобто можуть оцінюватися як критерії тяжкості патологічного процесу.

Метою даного дослідження було вивчення показників системного транспорту кисню в періопераційному періоді у хворих на травматичну хворобу при багатоетапній оперативній корекції при політравмі в умовах проведення стандартної та удосконаленої інтенсивної терапії.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження 88 хворих на травматичну хворобу. Вивчена динаміка індексів доставки кисню та споживання кисню, коефіцієнту екстракції кисню на різних термінах травматичної хвороби при проведенні етапних оперативних втручань у гострому та ранньому періодах травматичної хвороби.

Результати дослідження. При надходженні у пацієнтів обох груп відзначалось зниження індексів доставки кисню, що було пов'язано з масивною крововтратою і зниженням серцевого викиду. Не зважаючи на те, що протягом гострого періоду було проведено зупинку кровотечі, корекцію гіповолемії та постгеморагічної анемії середній рівень індексів доставки кисню був на достатньо низькому рівні. Індекс доставки кисню на другому і третьому етапах дослідження мав різноспрямований характер змін у групах дослідження. В свою чергу, середні значення коефіцієнту екстракції кисню характеризували ступінь напруги компенсаторних механізмів і метаболічних зрушень спричинених гіпоксією та гіпоперфузією. Нормалізації параметрів кисневого гомеостазу вдавалося досягти на четвертому етапі дослідження.

Висновки. Максимальний розвиток напруженості компенсаторних механізмів і зміни показників транспорту кисню відбувається протягом перших 5-ти діб з моменту травми. Оптимізована терапія, яка була застосована при лікуванні хворих II-ї групи, позитивно впливає на здатність потенціювати адаптивні захисні механізми й знижувати кисневу заборгованість.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: травматична хвороба, гіпоксія, транспорт кисню, коефіцієнт екстракції кисню, D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Матвієнко Марія Сергіївна, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

ВСТУП

Політравма рідко перебігає без ускладнень, і наявність їх швидше є правилом ніж винятком. За останні роки зниження летальності в гострому періоді травматичної хвороби (ТХ) стало «компенсуватися» збільшенням рівня тяжких ускладнень більш ніж в три рази, в більшій мірі інфекційних ускладнень в її ранньому та пізньому періодах, а саме сепсис розвивається у 3,9 % хворих, у 10,9–20 % постраждалих перебіг ТХ ускладнюється розвитком пневмонії, нагноєнням ран – у 8,8 % і різноманітними

видами некрозів – у 6,7 %. Частими причинами смерті при ускладненому перебігу політравми є пневмонія, перитоніти та ранова інфекція [1]. Найбільше число ускладнень розвивається в ранньому періоді ТХ на тлі змін, пов'язаних з шоком, інтоксикацією та гіпоксією, на фоні відносної стабілізації життєво важливих функцій організму з помітною нестійкістю відновлення кровообігу, дихання, морфологічної картини крові, водно-електролітного балансу тощо [2].

Зміни життєдіяльності організму при ТХ є проявом системних і локальних

патологічних процесів, що виникають, як правило, у відповідь на множинні та поєднані пошкодження, геморагічний шок [3]. У патогенезі ТХ ключову роль грають гіпотонія (в наслідок масивної крововтрати, спинномозкової травми), гіперперфузія, гіпоксія, пошкодження органів і тканин, переломи великих кісток [4, 5].

Геморагічний шок призводить до порушення мікроциркуляції, спричиненого капілярним колапсом, що є причиною зниження функціональності та зменшення оксигенації тканин [6]. При геморагічному шоці мікроциркуляція і тиск значно знижуються, створюючи кисневий борг, який з часом може стати незворотнім. Шок викликає гіпоксію тканин, клітинне дихання переходить на анаеробний шлях метаболізму, і мікроциркуляція швидко починає виходити з ладу. Збереження мікроциркуляції має важливе значення для одужання пацієнта в умовах шоку внаслідок поєднаної травми [7, 8].

Класичне уявлення про гіпоксію з часом пройшло шлях від простої нестачі кисню до складної мережі ефектів, що включають гемодинамічні та метаболічні фактори, ендокринні та нервові подразники, запалення та складні молекулярні шляхи. Відкриття фактору, що індукує гіпоксію (HIF), започаткувало нову главу в розумінні гіпоксії завдяки її плейотропним та системним взаємодіям, в фізіологічних умовах або в разі захворювання. Основні відповіді на конкретні гіпоксичні ушкодження описані в літературі, але специфічні реакції тканин зазвичай вивчалися на обмеженій кількості органів або на змішаних моделях, без розрахунку толерантності [9].

Для належного моніторингу пацієнтів з політравмою рекомендують аналізувати ряд параметрів, включаючи температуру, перфузію шкіри, діурез, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, маркерів системної запальної відповіді та параметрів газів крові. Точну оцінку газообмінних, циркуляторних і метаболічних порушень, які відбуваються можуть давати показники, що відображують баланс між доставкою та споживанням кисню: індекс доставки

(iDO_2), індекс споживання (iVO_2) та коефіцієнт екстракції кисню (KEO_2) [6, 7].

Порушення системи транспорту кисню відіграють велику роль у розвитку поліорганної недостатності і є маркером тканинної гіпоксії та ішемії. Показники доставки і споживання кисню ефективні для прогнозування виживаності пацієнтів, тобто можуть оцінюватися як критерії тяжкості патологічного процесу. Крім цього, додатковий операційний стрес в умовах тактики багатоетапної оперативної корекції є суттєвим додатковим фактором повторного розвитку порушень гомеостазу, посилює процеси системної запальної відповіді на фоні вже наявної травматичної хвороби. Отже, динаміка показників транспорту кисню в гострому та ранньому періоді травматичної хвороби вивчена недостатньо, а їх особливості у хворих на ТХ при багатоетапній оперативній корекції з періодами очікування при політравмі в сучасній літературі висвітлені не в повній мірі й залишаються відкритими та актуальними.

Тому метою даного дослідження було вивчення показників системного транспорту кисню в періопераційному періоді у хворих на ТХ при багатоетапній оперативній корекції (БЕОК) при політравмі в умовах проведення стандартної та удосконаленої інтенсивної терапії (ІТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження 88 хворих на ТХ при БЕОК, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні інтенсивної терапії (КНП «МКЛШНМД імені проф. О. І. Мещанінова» ХМР) з 2015 по 2017 рр. Середній вік пацієнтів становив $37,9 \pm 12,8$ років, з них 64 (73 %) чоловіків й 24 (27 %) жінок. Всі пацієнти ($n = 88$) були поділені на 2 групи згідно зі схемою ІТ. Пацієнти групи I ($n = 32$) отримували стандартну ІТ за локальним протоколом. До II групи ($n = 56$) було включено пацієнтів, яким додатково до стандартного комплексу ІТ проводилось лікування розчином D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату 150 мг/кг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 мл за хвилину протягом 10 днів.

Стратифікацію пацієнтів груп дослідження проводили згідно величини крововтрати, тяжкості ушкоджень, тяжкості стану й прогнозованої летальності за шкалами Abbreviated Injury Scores (AIS), Injury Severity Score (ISS),

Trauma Score Injury Severity Score (TRISS), шкали кафедри військово-польової хірургії, стану при надходженні (ВІХ-СП), Polytrauma Score, Hannover (PTS), APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп під час надходження, $M \pm \sigma$

Показник	I група	II група	Тест	p
	N = 32	N = 56		
ISS, балів	27,5 ± 4,2	29,0 ± 4,3	t 1,56	0,12
RTS, балів	5,791 ± 0,852	5,787 ± 0,783	W 847,5	0,67
ВІХ-СП, балів	21,3 ± 3,3	22,2 ± 2,8	W 712,5	0,11
PTS, балів	19,9 ± 6,4	20,7 ± 3,5	t 0,62	0,54
APACHE II, балів	15,34 ± 2,6	15,84 ± 2,6	t 0,85	0,39
TRISS, балів	0,829 ± 0,098	0,814 ± 0,096	t 0,62	0,54
Ступінь крововтрати, %	35,21 ± 4,5 %	35,35 ± 5,0 %	t 0,1	0,92

Пацієнтам проводився моніторинг вітальних функцій з визначенням показників центральної гемодинаміки за допомогою тетраполярної грудної реографії, моніторинг дихання та пульсоксиметрія, термометрія, лабораторні показники вивчалися за допомогою уніфікованих методик. Для оцінювання газообмінної функції легень та кислотно-лужного стану використовували газовий аналізатор OPTI CCA-TS, фірми «OPTIMedical».

Оцінка оксигенації тканин організму вивчалася за допомогою показників індексу доставки кисню (iDO_2) та індексу споживання кисню (iVO_2). Показник кількості розчиненого O_2 у плазмі не приймався до уваги в зв'язку з тим, що помилка при цьому не перевищувала 2-3%. Відповідність між споживанням і доставкою кисню оцінювалась при визначенні коефіцієнту екстракції кисню (KEO_2) [10].

Формула для розрахунку доставки кисню:

$$iDO_2 = \frac{1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2}{100} \cdot CI$$

де 1,34 – константа Хюфнера (теоретична кількість кисню (мл), яку може приєднати один грам гемоглобіну); Hb – концентрація гемоглобіну (г/л); SaO_2 – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем; 100 – індекс перерахунку одиниць; CI – серцевий індекс.

Формула для розрахунку споживання кисню:

$$iVO_2 = \frac{1,34 \cdot Hb \cdot (SaO_2 - SvO_2)}{100} \cdot CI$$

де 1,34 – константа Хюфнера (теоретична кількість кисню (мл), яку може приєднати один грам гемоглобіну); Hb – концентрація гемоглобіну (г/л); SaO_2 – насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем; SvO_2 – насичення гемоглобіну венозної крові киснем; 100 – індекс перерахунку одиниць; CI – серцевий індекс.

Формула для розрахунку коефіцієнту екстракції кисню:

$$KEO_2 = \frac{iVO_2}{iDO_2} \cdot 100\%$$

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Усі пацієнти або їхні законні представники підписували інформовану згоду на участь у дослідженні і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0 та IBM

SPSS Statistics Author Pack 20.0. При порівнянні результатів, залежно від нормальності розподілу, для виявлення достовірних відмінностей, вико ристовували непарний t-критерій Стюдента або непараметричний W-критерій Вількоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В кисневому статусі у пацієнтів обох досліджуваних груп, на момент надходження, звертає на себе увагу тенденція до зниження доставки, збільшення споживання й збільшення коефіцієнту екстракції кисню тканинами (рис. 1, 2, 3). На нашу думку, на першому етапі зниження рівня показників iDO_2 відбувалося за рахунок двох головних факторів: зниження серцевого викиду (CI склав в I-й групі – $2,1 \pm 0,12$ л/хв./м², в II-й – $2,1 \pm 0,2$ л/хв./м²) та внаслідок зниження вмісту кисню в артеріальній крові (SaO_2 склав в I-й групі $86,3 \pm 4,5$ %, в II-й – $85,7 \pm 5,6$ %). Коефіцієнт екстракції

кисню дорівнював в I-й групі $34,1 \pm 4,2$ % та в II-й – $34,8 \pm 3,8$ %, й відповідав наявності у пацієнтів вираженого ступеня кисневої заборгованості.

На другому етапі дослідження (через 24 години) у пацієнтів I-ї групи ми спостерігали зниження рівня споживання кисню ($iVO_2 = 105,8 \pm 10,1$ мл/хв./м²) на фоні досить низьких показників доставки ($iDO_2 = 335,6 \pm 14,6$ мл/хв./м²) й підвищеного рівня екстракції ($KEO_2 = 31,6 \pm 3,3$ %). Рівень споживання кисню у пацієнтів II-ї групи навпаки зростав до $131,2 \pm 11,8$ мл/хв./м² на фоні iDO_2 , який склав $415,7 \pm 27,2$ мл/хв./м². Отже, у I-й групі зниження iVO_2 відбулося на 17 %, iDO_2 на 9 %, а у II-й – підвищення iVO_2 на 4 % та iDO_2 на 14 %, з достовірною різницею між групами ($p < 0,001$) за критерієм Стюдента за двома показниками (рис. 1, 2). При цьому коефіцієнт екстракції сягав $31,6 \pm 3,3$ % та $31,7 \pm 3,5$ % в I-й та II-й групах відповідно (рис. 3).

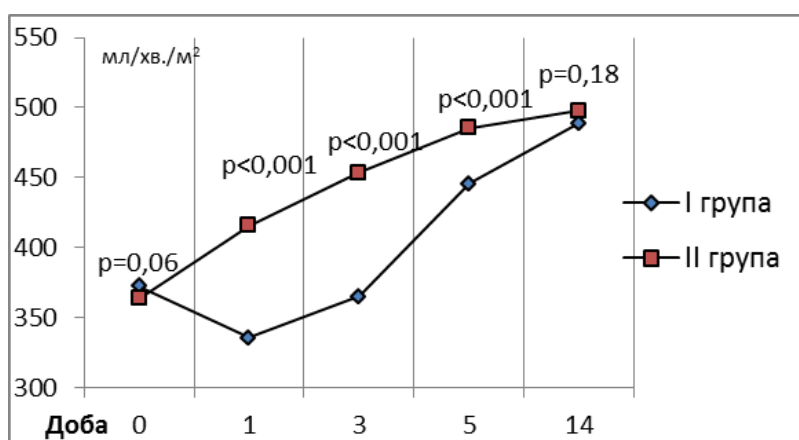
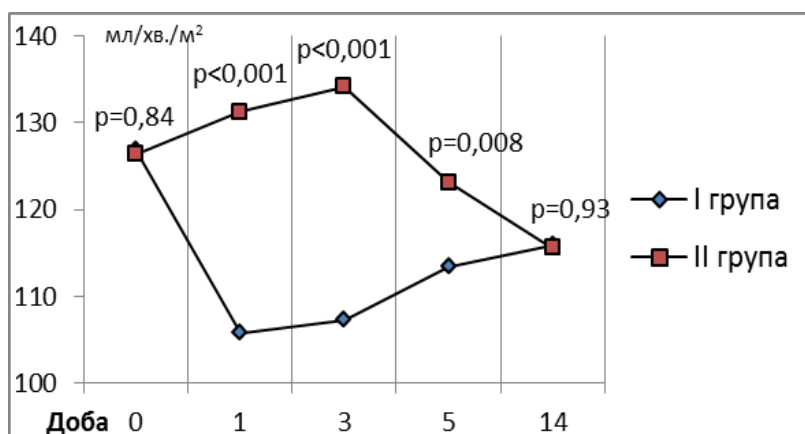


Рис. 1. Динаміка рівня iDO_2 у пацієнтів досліджуваних груп

На 3-ю добу (третій етап дослідження), вірогідно, на фоні поповнення ОЦК, KEO_2 дещо знизився в обох групах і сягав в I-й – $29,4 \pm 4,5$ % та в II-й – $29,8 \pm 6,3$ %. iDO_2 був достовірно вищим в II-й групі і склав – $453,5 \pm 33,6$ мл/хв./м², тоді як у I-й групі iDO_2 відповідав рівню – $365,3 \pm$

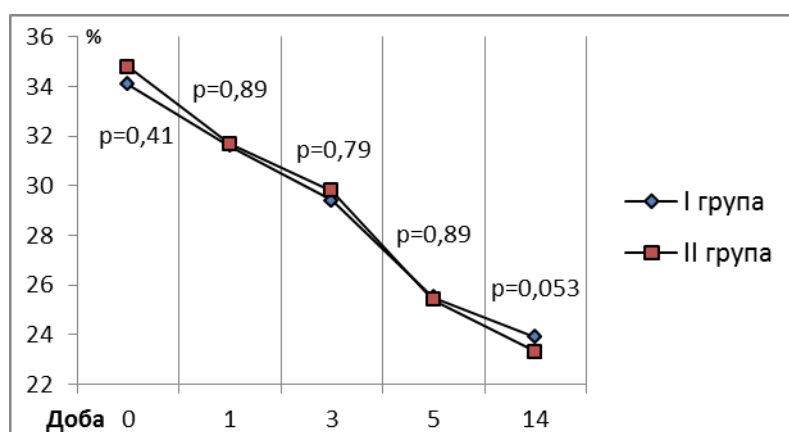
$21,2$ мл/хв./м², $p < 0,001$. На даному етапі дослідження iVO_2 був значно вищим у пацієнтів II-ї групи і дорівнював – $134,1 \pm 25,5$ мл/хв./м², тоді як в I-й групі iVO_2 склав $107,3 \pm 15,9$ мл/хв./м² ($t = 5,37$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Рис. 2. Динаміка рівня iVO₂ у пацієнтів досліджуваних груп

На другому й третьому етапах дослідження рівень доставки кисню в більшій мірі залежав від рівня червоних кров'яних тілець, які є основними переносниками кисню, ніж від продуктивності серця (на даних етапах відбувалось підвищення СІ в обох групах вище за 2,5 л/хв./м²). А збільшення рівня споживання кисню у пацієнтів II-ї групи відбувалось завдяки збільшенню віддачі кисню тканинам через поліпшення дисоціації оксигемоглобіну при зростанні в еритроцитах кількості 2,3-дифосфогліцерату [11].

На п'яту добу у пацієнтів I-ї групи рівні iDO₂ складалі 445,6 ± 27,3 мл/хв./м², тоді

як у II-й групі даний показник сягав 485,3 ± 25,4 мл/хв./м², що відзначалося статистичною вірогідністю ($p < 0,001$). В динаміці підвищення iDO₂ відбулося на 20 % та 33 % відповідно у I-й та II-й групі відносно початкового рівня (рис. 1). Індекс споживання кисню на п'яту добу в групах достовірно відрізнявся й склав 113,4 ± 9,8 мл/хв./м² в I-й групі та 123,1 ± 18,7 мл/хв./м² в II-й групі ($t = 2,74$; $p = 0,008$). Коефіцієнт екстракції кисню на четвертому етапі дослідження в обох групах був близьким до 25 % та не відзначався статистичною вірогідністю: I група – 25,5 ± 2,8 %, II група – 25,4 ± 4,0 % (рис. 3).

Рис. 3. Динаміка КЕО₂ у пацієнтів досліджуваних груп

Коефіцієнт екстракції кисню на п'ятому етапі дослідження становив 23,9 ± 4,4 % й 23,3 ± 3,2 % відповідно в I-й

і II-й групах, що свідчило про ефективність проведеної ІТ у хворих на ТХ при БЕОК (рис. 3). При цьому

реєструвалися досить високі рівні показників iDO_2 (І група – $488,8 \pm 31,6$ мл/хв./м², ІІ група – $497,7 \pm 28,7$ мл/хв./м²) та iVO_2 (І група – $115,9 \pm 16,9$ мл/хв./м², ІІ група – $115,6 \pm 16,2$ мл/хв./м²) в обох групах без суттєвої різниці між ними ($p > 0,05$).

При вивченні кисневого гомеостазу у пацієнтів з ТХ при БЕОК при надходженні до стаціонару відзначалось зниження iDO_2 , що було пов'язано з масивною крововтратою і зниженням серцевого викиду. Не зважаючи на те, що протягом гострого періоду було проведено зупинку кровотечі, корекцію гіповолемії та постгеморагічної анемії, середній рівень iDO_2 був на достатньо низькому рівні. Аналіз результатів рівня показника iDO_2 на другому і третьому етапах дослідження показав різноспрямований характер змін у групах дослідження. Відомо, що основними причинами неадекватного споживання кисню є низький серцевий викид, виражені порушення мікроциркуляції (вазоконстрикція або вазодилатація судин на рівні артеріол, капілярів, венул), активація процесів метаболізму, підвищення потреби в кисні, що перевищує компенсаторні можливості циркуляторного та гемічного компонентів системи транспорту кисню [12]. В свою чергу, середні значення KEO_2 характеризували ступінь напруги компенсаторних механізмів і метаболічних зрушень спричинених гіпоксією та гіпоперфузією. Дисбаланс кисневого обміну і напруга компенсаторних механізмів також підтверджувалися гіперглікемією і підвищеним рівнем

лактату в крові, особливо на ранніх етапах дослідження. Нормалізації параметрів кисневого гомеостазу вдавалось досягти на четвертому етапі дослідження. На нашу думку, різниця показників кисневого статусу в групах дослідження обумовлена різним потенціалом фізіологічних резервів організму на тлі геморагічного шоку, спричиненого політравмою, які не відповідали метаболічним потребам. При цьому, значно кращі показники кисневого статусу зареєстровані у хворих ІІ-ї групи, які додатково до стандартної схеми ІТ отримували D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрату. Вірогідно, це реалізується за рахунок здатності потенціювати адаптивні захисні механізми й знижувати кисневу заборгованість.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг гострого та раннього періодів ТХ при БЕОК супроводжується змінами показників транспорту кисню, про що свідчать зниження рівня iDO_2 , iVO_2 та збільшення KEO_2 .

2. Динаміка вивчених параметрів свідчить на користь розвитку напруженості компенсаторних механізмів протягом перших 5-ти діб з моменту травми.

3. Аналіз змін досліджених показників об'єктивно вказують на наявність вірогідних відмінностей у пацієнтів порівнюваних груп. Оптимізована терапія, яка була застосована при лікуванні хворих ІІ-ї групи, позитивно впливає на здатність потенціювати адаптивні захисні механізми й знижувати кисневу заборгованість.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян В. В. Септические осложнения при политравме. Политравма. 2006; 1: 5–17.
2. Щеколова Н. Б., Ладейщиков В. М., Зубарева Н. С. Осложнения раннего периода травматической болезни при множественных повреждениях опорно-двигательной системы. Перм. мед. журн. 2016; 23 (3): 25–30.
3. Шапкин Ю. Г., Селиверстов П. А.. Феномен взаимного отягощения повреждений при политравме. Перм. мед. журн. 2016; 23 (5): 82–94.
4. Molaie A. M., Maguire J. Neuroendocrine Abnormalities Following Traumatic Brain Injury: An Important Contributor to Neuropsychiatric Sequelae. Front. Endocrinol. 2018; 9: 176. DOI: 10.3389/fendo.2018.00176
5. Хубутія М. Ш., Шабанов А. К., Черненко Т. В., Годков М. А., Дорфман А. Г. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой. Общая реаниматология. 2011; 7 (4):24–27.

6. Bedreag O. H., Papurica M., Rogobete A. F., Sarandan M., Cradigati C. A., Vernic C., Dumbuleu C. M., Nartita R., Sandesc D. New perspectives of volemic resuscitation in polytrauma patients: a review. *Burns & Trauma*. 2016; 4: 1; 1–7. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0029-9>
7. Munoz C., Aletti F., Govender K., Cabrales P. and Kistler E. B. Resuscitation After Hemorrhagic Shock in the Microcirculation: Targeting Optimal Oxygen Delivery in the Design of Artificial Blood Substitutes. *Front. Med.*2020; 7:585638. DOI: 10.3389/fmed.2020.585638
8. Lei Kuang, Yu Zhu, Jie Zhang, Yue Wu, Kunlun Tian, Xiangyun Chen, Mingying Xue, Fei Chuen Tzang, Billi Lau, Bing Lou Wong, Liangming Liu & Tao Li. A novel cross-linked haemoglobin-based oxygen carrier is beneficial to sepsis in rats, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47: 1; 1496–1504. DOI: 10.1080/21691401.2019.1602049
9. Pereira A. J., Silva E. Tissue Response to Different Hypoxic Injuries and Its Clinical Relevance. In: Pinto Lima A, Silva E. (eds) *Monitoring Tissue Perfusion in Shock*Springer, Cham. 2018; 35–48. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43130-7_4
10. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография. Архангельск: Север. гос. мед. ун-т, 2015. 392 с.
11. Matvieienko M., Baranova N., Boiko O., Sukesh A. Features of the Functional State of Red Blood Cells During Hypoxia in Patients with Polytrauma. *World Science*. 2020; 2.(6.(58)): 38–44. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7111
12. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. Москва: Медицина; 1988. 287 с.

REFERENCES

1. Aghajanyan VV. Septic complications in polytrauma. *Polytrauma*. 2006; 1: 5–17.
2. Shehekolova NB, Ladeyshikov VM, Zubarev NS. Complications of the early period of traumatic disease with multiple injuries of the musculoskeletal system. *Perm. med. journal*. 2016; 23 (3): 25–30.
3. Shapkin Yug, Seliverstov PA. The phenomenon of mutual aggravation of injuries in polytrauma. *Perm. med. journal*. 2016; 23 (5): 82–94.
4. Molaie AM, Maguire J. Neuroendocrine Abnormalities Following Traumatic Brain Injury: An Important Contributor to Neuropsychiatric Sequelae. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 176. DOI: 10.3389/fendo.2018.00176
5. Khubutia MSh, Shabanov AK, Chernenkaya TV, Godkov MA, Dorfman AG. Infectious pulmonary complications in the intensive care unit at victims with combined trauma. *General resuscitation*. 2011; 7, (4): 24–27.
6. Bedreag OH, Papurica M, Rogobete AF, Sarandan M, Cradigati CA, Vernic C, Dumbuleu CM, Nartita R, Sandesc D. New perspectives of volemic resuscitation in polytrauma patients: a review. *Burns & Trauma*. 2016; 4:1; 1–7. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0029-9>
7. Munoz C, Aletti F, Govender K, Cabrales P and Kistler EB. Resuscitation After Hemorrhagic Shock in the Microcirculation: Targeting Optimal Oxygen Delivery in the Design of Artificial Blood Substitutes. *Front. Med.*2020; 7:585638. DOI: 10.3389/fmed.2020.585638
8. Lei Kuang, Yu Zhu, Jie Zhang, Yue Wu, Kunlun Tian, Xiangyun Chen, Mingying Xue, Fei Chuen Tzang, Billi Lau, Bing Lou Wong, Liangming Liu & Tao Li. A novel cross-linked haemoglobin-based oxygen carrier is beneficial to sepsis in rats, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019; 47:1;1496–1504. DOI: 10.1080/21691401.2019.1602049
9. Pereira AJ, Silva E. Tissue Response to Different Hypoxic Injuries and Its Clinical Relevance. In: Pinto Lima A, Silva E. (eds) *Monitoring Tissue Perfusion in Shock*Springer, Cham. 2018; 35–48. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43130-7_4
10. Kuzkov VV, Kirov MJ. Invasive monitoring of hemodynamics in intensive care and anesthesiology: monograph. Arkhangelsk: North. state med. univer. 2015.392 p.
11. Matvieienko M, Baranova N, Boiko O, Sukesh A. Features of the Functional State of Red Blood Cells During Hypoxia in Patients with Polytrauma. *World Science*. 2020; 2 (6 (58)): 38–44. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7111
12. Ryabov GA. Hypoxia of critical conditions. Moscow: Medicine; 1988. 287 p.

INDICATORS OF OXYGEN TRANSPORT IN ACUTE AND EARLY PERIODS OF TRAUMATIC DISEASE WITH MULTISTAGE SURGICAL CORRECTION AT POLYTRAUMA

Mariia Matvieienko

Disorders of the oxygen transport play an important role in the development of multiple organ dysfunction syndrome and are a marker of tissue hypoxia and ischemia. Disorders of the oxygen transport could be use for predicting patient survival and as criteria for the severity of the pathological process.

The aim of this study was to explore the indicators of systemic oxygen transport in the perioperative period in patients with traumatic deases in multi-stage surgical correction at polytrauma in terms of standard and advanced intensive care.

Materials and methods. A prospective study of 88 patients with traumatic deases was conducted. The dynamics of indices of oxygen delivery (iDO_2) and oxygen consumption (iVO_2), oxygen extraction coefficient (KEO_2) at different variants of intensive care was studied. Results. The patients in both groups was noted iDO_2 decline, which was due to massive blood loss and decreased cardiac output on admission to the operation room. Despite the fact that during the acute period was held stop bleeding, correction of hypovolemia and posthemorrhagic anemia, the average level of iDO_2 was quite low. iDO_2 was multidirectional nature of the changes in the studied groups at the second and third stages of the study. In turn, the average values KEO_2 characterized the degree of tension compensatory mechanisms and metabolic changes caused by hypoxia and hypoperfusion. Normalization of oxygen homeostasis parameters was achieved in the fourth stage of the study. Conclusions. The maximal intensity of development of compensatory mechanisms and changes of oxygen transport occurs within the first 5 days after the injury. The optimized intensive care which has been used in the treatment patients of Group II, has positive effect on the ability to potentiate adaptive defense mechanisms and reduce oxygen debt.

KEY WORDS: traumatic disease, hypoxia, oxygen transport, oxygen extraction ratio, D-fructose-1,6-diphosphate sodium salt hydrate

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Matvieienko Mariia, MD, assisstant of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCSD ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

ПОКАЗАТЕЛИ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ ПРИ МНОГОЭТАПНОЙ ОПЕРАТИВНОЙ КОРЕКЦИИ

Матвеевко М. С.

Резюме. Нарушения системы транспорта кислорода играют большую роль в развитии полиорганной недостаточности и являются маркером тканевой гипоксии и ишемии, эффективны для прогнозирования выживаемости пациентов, то есть могут оцениваться как критерии тяжести патологического процесса.

Целью данного исследования было изучение показателей системного транспорта кислорода в периоперационном периоде у больных травматической болезнью при многоэтапной оперативной коррекции при политравме в условиях проведения стандартной и оптимизированной интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 88 больных травматической болезнью. Изучена динамика индексов доставки кислорода и потребления кислорода, коэффициента экстракции кислорода на разных сроках интенсивной терапии при проведении этапных оперативных вмешательств в остром и раннем периоде травматической болезни.

Результаты исследования. При поступлении у пациентов обеих групп отмечалось снижение индексов доставки кислорода, что было связано с массивной кровопотерей и снижением сердечного выброса. Несмотря на то, что в течение острого периода была проведена остановка кровотечения, коррекция гиповолемии и постгеморрагической анемии средний уровень индексов доставки кислорода был на достаточно низком уровне. Индекс доставки кислорода на втором и третьем этапах исследования имел разнонаправленный характер изменений в группах исследования. В свою очередь средние значения коэффициента экстракции кислорода характеризовали степень напряжения компенсаторных механизмов и метаболических сдвигов вызванных гипоксией и гипоперфузией.

Нормализации параметров кислородного гомеостаза удавалось достичь на четвертом этапе исследования.

Выводы. Максимальное развитие напряженности компенсаторных механизмов и изменения показателей транспорта кислорода происходят в течение первых 5-ти суток с момента травмы. Оптимизированная терапия, которая была применена при лечении больных II-й группы, положительно влияет на способность усиливать адаптивные защитные механизмы и снижать кислородную задолженность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: травматическая болезнь, гипоксия, транспорт кислорода, коэффициент экстракции кислорода, D-фруктозо-1,6-дифосфат натриевой соли гидрат

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Матвеевко Мария Сергеевна, ассистент кафедры хирургических болезней, перативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

ОСОБЛИВОСТІ ЗРУШЕНЬ У СТАНІ ЗДОРОВ'Я ТА ЙОГО СУБ'ЄКТИВНОГО СПРИЙНЯТТЯ ПІДЛІТКАМИ ПРИ ПРОФІЛЬНОМУ І ПРОФЕСІЙНОМУ НАВЧАННІ

Меркулова Т. В.

Мета. Визначення особливостей суб'єктивного сприйняття здоров'я в залежності від наявних його зрушень у підлітків, що навчаються в різних типах освітніх закладів.

Матеріали й методи. Вивчення стану здоров'я за результатами поглиблених медичних оглядів та суб'єктивного сприйняття здоров'я підлітками за скринінг-анкетуванням 273 учнів старших класів (10–11 клас), що навчалися у двох гімназіях м. Харкова, та 320 учнів трьох закладів професійної освіти м. Харкова.

Результати. Встановлені високі показники патологічної ураженості серед учнів гімназій (2672,4 %) у порівнянні із учнями професійно-технічних закладів (2026,5 %). Здоров'я дівчат незалежно від форми навчання відрізнялось більш негативними характеристиками. Аналіз суб'єктивного сприйняття наявних проблем із власним здоров'ям підлітків показав більш високий «рівень неблагополуччя здоров'я» серед учнів ПТНЗ у порівнянні з учнями гімназій ($19,7 \pm 0,4$) балів та ($17,6 \pm 0,3$) балів відповідно). У структурі скарг школярів превалюють астеничні прояви ($40,0 \pm 0,8$), явища гіповітамінозів ($25,3 \pm 0,5$), кардіоревматологічні розлади ($21,4 \pm 0,6$), тоді як серед учнів ПТУ частішими розлади ендокринної системи ($24,6 \pm 0,4$) та психоневрологічні розлади ($24,5 \pm 0,5$) балів.

Висновки. Протилежність ситуації у скаргах підлітків та даних медичних оглядів свідчить про низьку якість та контроль за проведенням поглиблених медичних оглядів серед підлітків, що розпочали професійне навчання. Виявлені негативні тенденції у стані здоров'я підлітків при різних формах навчання свідчать про необхідність посилення профілактичної роботи з метою запобігання негативного впливу шкідливих факторів у сучасному навчальному закладі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: підлітки, суб'єктивного сприйняття здоров'я, профільне та професійне навчання, заклади освіти

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Меркулова Тетяна Валентинівна, к.мед.н., завідувач відділу гігієни дітей шкільного віку і підлітків ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», просп. Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153; доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: mvtet@ukr.net, ORCID ID: 0000-0003-2362-9226

ВСТУП

Соціально-економічний розвиток суспільства залежить не тільки від освітнього і інтелектуального рівня, а і від стану здоров'я молоді, на яку покладаються особливі надії в плані економічного і кадрового потенціалу. Останнім часом внаслідок соціально-економічних негараздів в Україні зменшився випуск учнів професійно-технічних навчальних закладів (ПТНЗ) і дефіцит висококваліфікованих робочих кадрів спостерігається по всій території країни в різних секторах економіки та зростає все більше, що створює неможливим забезпечення всіх галузей господарства молодими професійно компетентними, здоровими та

конкурентоспроможними фахівцями. Така ситуація гальмує інтеграцію України до Європейського і світового співтовариства.

Погіршення здоров'я та зростання патології серед підлітків призводять до того, що вже при вступі до ПТНЗ медичні протипоказання має значна кількість абітурієнтів (до 30 %) і залежно від профілю навчального закладу, характеру і інтенсивності впливу виробничих факторів, кількість учнів з медичними протипоказаннями коливається від 8 до 26 %, кидають навчання 25–30 % учнів з хронічними хворобами, інші мають обмеження при подальшому працевлаштуванні [1, 2].

В наш час переважна більшість юнаків та дівчат мають обмеження у виборі професій, пов'язаних зі шкідливими

умовами і напруженим характером праці. Між тим, численність підлітків з обмеженим за станом здоров'я професійним вибором за останні 10 років збільшилася практично на одну третину і в різних регіонах складає від 60 % до 80 %. Разом з тим, наукові дані свідчать, що підлітки не враховують стан свого здоров'я при виборі профілю навчання в школі, а потім при виборі професії, отриманні професійної освіти і самостійному працевлаштуванні, не приймають до уваги можливий несприятливий перебіг захворювань, які вони мають при впливі шкідливих професійно-виробничих чинників, чим в значній мірі підвищують індивідуальний ризик погіршення здоров'я [5].

Підлітки не навчені враховувати свій стан здоров'я при виборі професії, не усвідомлюють можливі ризики для здоров'я під час професійної освіти та виробничої діяльності, не вміють зіставляти власні можливості з вимогами професії, мають недолік інформації щодо власного стану здоров'я [3, 4]. При цьому за умови врахування стану власного здоров'я при виборі професії процеси професійної підготовки і професійної адаптації перебігають без ускладнень, не викликають перевтоми, появи хворобливих симптомів, не призводять до розвитку та прогресування професійних захворювань – тобто не мають наслідком зниження стану здоров'я і не перешкоджають успішному опануванню професією та продуктивній діяльності в майбутньому.

Система профільної освіти передбачає навчання у старших класах за різними програмами (профілями) із перевагою тих чи інших предметів і характеризується додатковим навчальним навантаженням за рахунок поглибленого вивчення окремих предметів, курсів профільного навчання, факультативів, індивідуальних занять та ін.

Особливостями початкового професійного навчання є вплив на здоров'я учнів комплексу чинників: навчальних, професійно-виробничих і медико-соціальних факторів, які призводять до напруження компенсаторно-адаптаційних процесів і в подальшому до появи захворювань.

Одним із не врегульованих досі наслідків реорганізації служби шкільної медицини є відсутність чіткої послідовної роботи у проведенні поглиблених медичних оглядів школярів та учнів професійних закладів освіти, а також обмін медичною інформацією між установами охорони здоров'я та освіти. Особливе значення це набуває у підлітковому віці, коли підлітки наближаються до важливого етапу – вибору майбутнього професійного шляху. В реаліях сьогодення медичні огляди проводяться тільки педіатрами без участі спеціалістів із професійної патології. Однак педіатри подекуди не обізнані щодо характеру й умов праці в тих чи інших професіях, що не дозволяє виявити осіб з медичними протипоказаннями до певних видів робіт і підкреслює проблему медичного забезпечення учнів.

Незлагоджена і непослідовна робота батьків, педагогів, психологів, лікарів, та інших фахівців з професійної орієнтації, відсутність чіткого аналізу потреб ринку праці, нескоординованість між вимогами цього ринку та діючими формами і методами профорієнтації призводить до того, що сучасні підлітки не готові до свідомого вибору професії. Проте, саме сучасна професійна школа може допомогти істотно знизити витрати системи охорони здоров'я на лікування вже сформованих захворювань, підвищити ефективність системи освіти. Це забезпечить продуктивність економіки та загальний рівень життя шляхом ранньої профілактики та своєчасного виявлення відхилень і захворювань, а також оздоровлення учнів в умовах самих освітніх установ, тобто перетворення закладу професійної освіти на головне місце управління здоров'ям підлітків.

МЕТА

Визначення особливостей суб'єктивного сприйняття здоров'я в залежності від наявних його зрушень у підлітків, що навчаються в різних типах освітніх закладів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні були задіяні 273 учня старших класів (10–11 клас), що навчалися у двох гімназіях м. Харкова, та 320 учнів

трьох закладів професійної освіти м. Харкова. Дослідження проводилось в рамках виконання НДР «Удосконалити медико-психологічний супровід професійної підготовки підлітків» (№ держреєстрації 0118U003185) в ДУ «ІОЗДП НАМН». Перед початком дослідницьких процедур була отримана на це інформована згода від підлітків та їх батьків. Всі дослідження проводилися згідно із принципом, відображеним в Гельсінкській Декларації.

Стан здоров'я підлітків вивчався за результатами комплексних медичних оглядів спеціалістами ДУ «ІОЗДП НАМН». На основі одержаних даних визначені та проаналізовані основні показники фізичного розвитку, показники та рангова структура патологічної ураженості за основними класами хвороб відповідно до «Міжнародної статистичної класифікації хвороб МКХ-10». Крім того, проведено викопіювання даних первинної медичної документації.

Вивчення суб'єктивної оцінки стану здоров'я школярів проводилось за анкетного скринінг-опитувальника, розробленого в ДУ «ІОЗДП НАМН» України і спрямованого на виявлення анамнестичних даних та скарг дітей і підлітків, які характерні для основних систем організму, алергічних та астеничних проявів, явищ гіповітамінозу [6]. Обробка результатів скринінг-анкетування проводилася за раніш розробленим алгоритмом. Для суб'єктивної оцінки рівня здоров'я учнів склалися позитивні відповіді по кожному з питань анкети, з урахуванням їхнього специфічного відношення до кожної з груп патологічних станів (визначено експертно). Розраховувався рівень неблагополуччя здоров'я (РНЗ) за формулою 1.1:

$$\text{РНЗ} = \frac{\sum a}{N_a} \times 100,$$

де $\sum a$ – сума балів за показником, що аналізується;

N_a – кількість питань за показником, що аналізується.

Соціально-гігієнічне дослідження з проблем профорієнтації підлітків здійснювалося за допомогою спеціально розробленої анкети, яка містила наступні блоки запитань: статеві-вікові та соціальні

характеристики підлітка; самооцінку індивідуальних психологічних та фізіологічних особливостей й потреб; побажання щодо майбутньої професійної діяльності згідно сподівань особистості до умов та змісту праці; факторів професійного вибору; інформованості підлітка щодо власних медичних показань і протипоказань до професії; джерел отримання медико-соціальної допомоги у процесі профорієнтації; питання професійного консультування з профорієнтації; самооцінка здоров'я та характеру захворюваності респондента; допомоги найближчого соціального оточення учня при виборі професії та інше.

Статистичний аналіз отриманих даних проведений із застосуванням ліцензійного пакету MS Excel. Використано описову статистику наступних показників: середнє арифметичне, стандартне відхилення та похибка середнього. Відносні показники виявляли поширеність ознаки та її похибку. Значущість відмінностей в групах оцінювали за використанням параметричного критерію Стюдента (t) і непараметричного критерію Уїлкінсона-Манна-Уїтні (U)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз стану здоров'я учнів гімназій та професійних навчальних закладів за даними комплексного медичного огляду показав високу розповсюдженість захворювань в обох досліджуваних групах. Однак серед гімназистів виявлені більш суттєві проблеми зі здоров'ям. Загальна патологічна ураженість (ПУ) в старших класах гімназії складала 2672,4 %, а серед учнів ПТНЗ – 2026,5 %.

Здоров'я дівчат відрізнялося більш негативними характеристиками, ніж хлопців із показниками ПУ на рівні 2964,5 % проти 2197,0% відповідно в гімназії та 2164,4 % проти 1621,9 % відповідно в ПТНЗ, ($p < 0,05$).

Встановлено відмінності в структурі захворювань у підлітків при різних формах навчання. Серед гімназистів були вищими рівні розповсюдженості наступних класів захворювань: розладів психіки і поведінки та нервових хвороб (769,1 проти 332,5 %; $p < 0,01$), патологія

ока і придаткового апарату (584,5 проти 328,7 ‰; $p < 0,05$), захворювання органів дихання (416,3 проти 225,0 ‰ відповідно, $p < 0,05$). Серед учнів ПТНЗ частіше, ніж у школярів виявлялася ендокринна патологія (414,7 проти 249,1 ‰, $p < 0,05$), хвороби системи кровообігу (480,5 проти 325,2 ‰), захворювання кістково-м'язової системи (398,3 проти 217,4 ‰ відповідно, $p < 0,05$).

Дослідження антропометричних показників фізичного розвитку не

показало достовірних відмінностей між школярами та учнями профтехучилищ. Гармонійно розвинутими виявилися 64,2 % гімназистів та 61,3 % учнів ПТНЗ. Порушення гармонійності в обох групах досліджуваних спостерігалось переважно за рахунок надмірної ваги та ожиріння (10–16 %) (рис. 1). Це відповідає загальним тенденціям фізичного розвитку підлітків останніх років.

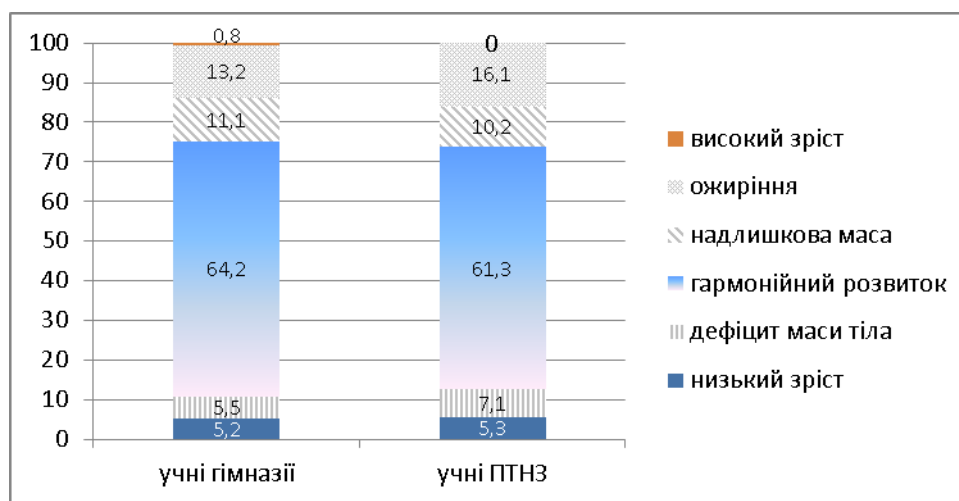


Рис. 1. Порівняльна характеристика показників гармонійності фізичного розвитку старшокласників та учнів ПТНЗ

На підставі оцінки функціонального стану основних систем організму, наявності або відсутності хронічної патології із урахуванням гармонійності фізичного розвитку визначена група здоров'я підлітків. Серед гімназистів переважала III група здоров'я (хронічні 67 захворювання) і складала 52,5 %, а серед учнів ПТНЗ – II група здоров'я (функціональні відхилення) – 49,4 %. I група здоров'я (здорові) була нечисленна в обох навчальних колективах (6,8 % в гімназії та 13,5 % в ПТНЗ).

На підставі аналізу суб'єктивного сприйняття наявних проблем із власним здоров'ям підлітків встановлено, що «рівень неблагополуччя здоров'я» учнів ПТНЗ становив $(19,7 \pm 0,4)$ балів, учнів гімназій $(17,6 \pm 0,3)$. Не знайдено достовірних гендерних відмінностей у гімназистів. Проте серед учнів ПТНЗ значно вищий «Рівень неблагополуччя здоров'я» був зареєстрований у дівчат

$(20 \pm 0,4)$ балів у порівнянні із хлопцями $(11,3 \pm 0,7)$ балів. У структурі скарг школярів превалюють астеничні прояви $(40,0 \pm 0,8)$, явища гіповітамінозів $(25,3 \pm 0,5)$, кардіоревматологічні розлади $(21,4 \pm 0,6)$, тоді як серед учнів ПТУ частішими розлади ендокринної системи $(24,6 \pm 0,4)$ та психоневрологічні розлади $(24,5 \pm 0,5)$ балів.

Початок професійного навчання підлітків відзначається перерозподілом значущості здоров'язберігаючих чинників у порівнянні з етапом їх допрофесійної підготовки. Серед учнів гімназії найбільш важливим є прагнення бути успішним у навчанні задля ради професійного майбутнього (73,2 % проти 2 % серед учнів ПТНЗ), вони менш залучені до згубних звичок, проте як учні ПТНЗ почуваються більш комфортно у навчальному закладі (67 % проти 47,7 % серед школярів) та своєму соціальному оточенні (рис. 2).

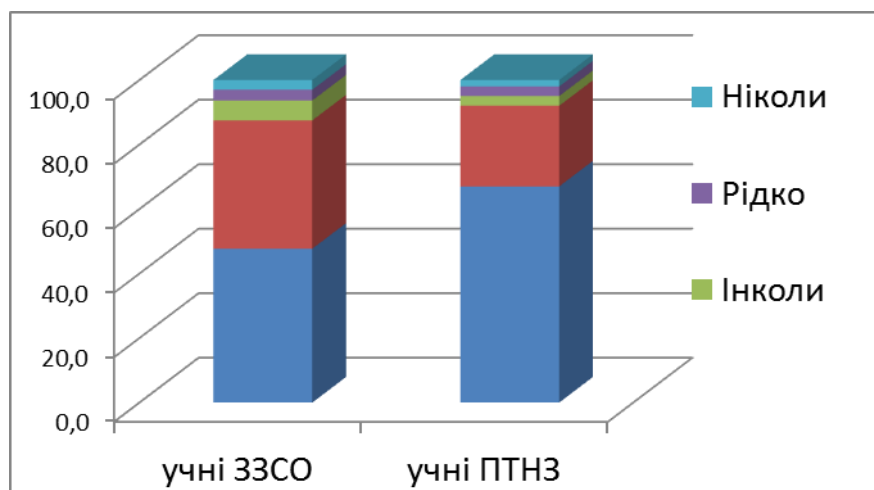


Рис. 2. Порівняльна характеристика почуття безпеки у навчальному закладі учнів гімназії на ПТНЗ

Крім того, є відмінності у сприйнятті здоров'я студентами ПТУ в залежності від професійного напрямку навчання. При опануванні операторської спеціальності дівчата достовірно частіше за хлопців висловлювали скарги психоневрологічного, кардіоревматологічного та пульмонологічного характеру, з боку системи сечовиділення, ендокринної системи, а також прояви астенії та гіповітамінози ($p < 0,01$). Професійне навчання ювелірним спеціальностям висуває більш високі вимоги до дівчат, що було підтверджено достовірно більшою кількістю скарг з боку сечовидільної системи та вітамінного статусу у порівнянні з хлопцями-ювелірами ($p < 0,01$). Засвоєння кухарських спеціальностей суб'єктивно супроводжувалось розладами кардіореспіраторної, ендокринної, сечовидільної систем та порушеннями у психоневрологічному та вітамінному статусах на тлі астенизації організму дівчат, що зустрічалось достовірно частіше у порівнянні з хлопцями під час опанування тієї ж спеціальності ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

Встановлені більш високі показники патологічної ураженості серед учнів гімназій у порівнянні із учнями професійно-технічних закладів при майже однакових показниках фізичного розвитку. При цьому, аналіз суб'єктивного

сприйняття наявних проблем із власним здоров'ям підлітків показав більш високий «рівень неблагополуччя здоров'я» серед учнів ПТНЗ ($19,7 \pm 0,4$) балів проти ($17,6 \pm 0,3$) балів серед учнів гімназій. Це може свідчити про низьку якість та контроль за проведенням поглиблених медичних оглядів серед підлітків, що розпочали професійне навчання.

Здоров'я дівчат як за результатами медичних оглядів так і за суб'єктивним його сприйняттям відрізнялось більш негативними характеристиками незалежно від освітнього закладу.

Суб'єктивне прийняття здоров'я учнями ПТНЗ відрізнялось в залежності від професійного напрямку навчання та мало гендерні особливості. До учнів жіночої статі процес засвоєння професій висуває більші вимоги й потребує від дівчат певного резерву здоров'я.

Початок професійного навчання характеризується перерозподілом значущості здоров'язберігаючих чинників серед підлітків. У порівнянні із учнями ПТНЗ для учнів гімназій найбільш важливим є прагнення бути успішним у навчанні задля ради професійного майбутнього, вони менш залучені до згубних звичок, проте як учні ПТНЗ почуваються більш комфортно у навчальному закладі та у своєму соціальному оточенні.

Таким чином, виявлені негативні тенденції у стані здоров'я підлітків при різних формах навчання свідчать про

необхідність посилення профілактичної роботи з метою запобігання негативного впливу шкідливих факторів у сучасному навчальному закладі. Гендерні відмінності та особливості сприйняття власного

здоров'я в залежності від умов навчання мають бути вагомим компонентом при складанні здоров'язбережувальних заходів, як індивідуального спрямування так і на рівні окремих навчальних колективів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Головінов В. Професійно-технічна освіта в умовах світової та вітчизняної фінансово-економічної кризи. Проблеми старі – виклики нові. Професійно-технічна освіта. 2008; 4: 3–7. [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%92\\$](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%92$)
2. Стельмахівська В. П., Берзін В. І. Проблеми збереження здоров'я підлітків під час навчання в професійно-технічних навчальних закладах. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2008; 3 (2): 78–82
3. Єжова О. О. Стратегічні напрямки здоров'яспрямованої діяльності освітнього закладу. Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2009; 243–246.
4. Стельмахівська В. П. Здоров'я підлітків у закладах професійно-технічної освіти. Буковинський медичний вісник. 2008; 12 (4): 131–134.
5. Даниленко Г. М., Меркулова Т. В., Швець А. М., Меркулов В. В. Збереження здоров'я як фундамент успішності професійного самовизначення підлітків. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2017; 11 (4): 8–12. <http://ijpog.org/downloads/29/2.pdf>
6. Даниленко Г. М., Пересипкіна Т. В., Меркулова Т. В., Сидоренко Т. П., Голубнича Г. І. Методи визначення донозологічних порушень здоров'я учнівської молоді під час навчання : метод. рек. ДУ «ІОЗДП НАМНУ» / уклад. Харків, 2019. 26 с.

REFERENCES

1. Holovinov V. Vocational and technical education in the global and domestic financial and economic crisis. The problems are old – the challenges are new Vocational and technical education. 2008; 4: 3–7 [in Ukrainian]. Retrieved from [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%92\\$](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=REF&P21DBN=REF&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=A=&S21COLORTERMS=1&S21STR=%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%92$)
2. Stelmakhivska V, Berzin V. Problems of maintaining the health of adolescents while studying in vocational schools. Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine. 2008; 3 (2): 78–82 [in Ukrainian].
3. Yezhova O. Strategic directions of health-oriented activity of an educational institution. Monitoring the health of schoolchildren: intersectoral interaction of doctors, teachers, psychologists: Proceedings of the scientific-practical conference with international participation. 2009: 243–246 [in Ukrainian].
4. Stelmakhivska V. Adolescent health in vocational education institutions. Bukovynian Medical Bulletin. 2008; 12 (4): 131–134 [in Ukrainian].
5. Danylenko H, Merkulova T, Shvets A, Merkulov V. Preservation of health as the foundation of success of professional self-determination of teenagers. International Journal of Pediatrics Obstetrics and Gynecology. 2017; 11 (4): 8–12 [in Ukrainian]. Retrieved from <http://ijpog.org/downloads/29/2.pdf>
6. Danylenko H, Peresypkina T, Merkulova T, Sydorenko T, Holubnych H. Methods for determining prenosological disorders of student health during training: methodical recommendations. 2019: 26 [in Ukrainian].

FEATURES OF HEALTH CHANGES AND ITS SUBJECTIVE ADOPTION BY TEEN IN SPECIALIZED AND PROFESSIONAL EDUCATION

Merkulova T. V.

Aim. Determining the characteristics of subjective perception of health, depending on its existing disorders in adolescents studying in various types of educational institutions.

Materials and methods. The study of the state of health according to the results of in-depth medical examinations and subjective perception of health by adolescents according to the results of a screening survey of 273 senior students (10–11 grades), who studied in two gymnasiums of Kharkiv, and 320 students of three vocational education institutions in Kharkiv.

Results. High pathological prevalence rates were found among high school students (2672.4 %) compared with students in vocational schools (2026.5 %). The girls' health, regardless of the form of training, was distinguished by more negative characteristics. An analysis of the subjective perception of existing problems with adolescents' own health showed a higher «level of ill health» among vocational school students (19.7 ± 0.4) points versus (17.6 ± 0.3) points among high school students. The structure of schoolchildren's complaints is dominated by asthenic manifestations (40.0 ± 0.8), the phenomena of hypovitaminosis (25.3 ± 0.5), cardiac rheumatological disorders (21.4 ± 0.6), while among students of vocational schools more often endocrine system disorders (24.6 ± 0.4) and neuropsychiatric disorders (24.5 ± 0.5) points.

Conclusions. The opposite of the situation in the complaints of adolescents and the data of medical examinations testifies to the low quality and lack of proper monitoring of in-depth medical examinations among adolescents who have begun vocational training. Negative trends in the health status of adolescents with various forms of education have been identified, which indicates the need to strengthen preventive work in order to prevent the negative impact of harmful factors in a modern educational institution.

KEY WORDS: adolescents, subjective perception of health, specialized and vocational training, educational institutions

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Merkulova Tetiana, PhD, Head department of the hygiene of school children and adolescents, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 52-a, Yuvileinyi Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61153; Associate professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mvtet@ukr.net, ORCID ID 0000-0003-2362-9226

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ И ЕГО СУБЪЕКТИВНОМ ВОСПРИЯТИИ ПОДРОСТКАМИ ПРИ ПРОФИЛЬНОМ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОМ ОБУЧЕНИИ

Меркулова Т. В.

Цель. Определение особенностей субъективного восприятия здоровья в зависимости от имеющихся его нарушений у подростков, обучающихся в различных типах образовательных учреждений.

Материалы и методы. Изучено состояния здоровья по результатам углубленных медицинских осмотров и субъективного восприятия здоровья подростками путем скрининг-анкетирования 273 учащихся старших классов (10–11 класс), обучавшихся в двух гимназиях Харькова и 320 учеников трех учреждений профессионального образования г. Харькова.

Результаты. Установлены высокие показатели патологической пораженности среди учащихся гимназий (2672,4 %) по сравнению с учащимися профессионально-технических заведений (2026,5 %). Здоровье девушек независимо от формы обучения отличалось более негативными характеристиками. Анализ субъективного восприятия имеющихся проблем с собственным здоровьем подростков показал более высокий «уровень неблагополучия здоровья» среди учащихся ПТУ в сравнении с учащимися гимназий ($19,7 \pm 0,4$) баллов и ($17,6 \pm 0,3$) соответственно). В структуре жалоб школьников преобладают астенические проявления ($40,0 \pm 0,8$), явления гиповитаминозов ($25,3 \pm 0,5$), кардиоревматологические расстройства ($21,4 \pm 0,6$), тогда как среди учащихся ПТУ чаще расстройства эндокринной системы ($24,6 \pm 0,4$) и психоневрологические расстройства ($24,5 \pm 0,5$) баллов.

Выводы. Противоположность ситуации в жалобах подростков и данных медицинских осмотров свидетельствует о низком качестве и отсутствии надлежащего контроля за проведением углубленных

медицинских осмотров среди подростков, которые начали профессиональное обучение. Выявлены негативные тенденции в состоянии здоровья подростков при различных формах обучения, что свидетельствует о необходимости усиления профилактической работы с целью предотвращения негативного воздействия вредных факторов в современном учебном заведении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростки, субъективное восприятие здоровья, профильное и профессиональное обучение, учреждения образования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Меркулова Татьяна Валентиновна, к.мед.н., заведующая отделом гигиены детей школьного возраста и подростков ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», просп. Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153, доцент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: mvtet@ukr.net, ORCID ID: 0000-0003-2362-9226

АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА В РЕАЛІЗАЦІЇ СИНДРОМУ ЕНДОТОКСИКОЗУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ І АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Пасієшвілі Т. М.

Вступ. В останні роки відзначається зростання поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку.

Метою роботи було дослідити стан загальної антиоксидантної активності та вміст біомаркерів другої фази детоксикації ксенобіотиків – марганець-супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

Матеріали та методи. Для вирішення поставленої мети було обстежено 120 хворих з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та автоімунного тиреоїдиту (АІТ), які склали основну групу та дві групи порівняння: на ізольовані ГЕРХ (45 осіб) та АІТ (42 пацієнта). Усі хворі були студентами різних вузів та знаходилися у віці від 18 до 25 років та тривалістю хвороб, що не перевищувала 3 років. Визначали загальну антиоксидантну активність (ЗАА) – як показник першої фази захисту та рівні мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (СОД2) та глутатіонпероксидази – друга фаза антиоксидантного захисту (АОЗ).

Результати. Було встановлено, що в усіх групах обстежених спостерігалось зниження показника ЗАА, з найбільшим його пригніченням при поєднанні нозологій. В той же час діагностували збільшення синтезу СОД2 та пригнічення глутатіонові ланки захисту – другої фази детоксикації ксенобіотиків.

Висновки. Зміни в показниках системи АОЗ характеризують формування синдрому ендотоксикозу, тобто відбувається посилення патологічного апоптозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, синдром ендотоксикозу, антиоксидантна система

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Пасієшвілі Тамара Мерабівна, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, e-mail: fammed@meta.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4761>

ВСТУП

Ендогенна інтоксикація або синдром ендотоксикозу являє собою поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, для якого є характерним накопичення у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстанцій [1,2]. Одним із компонентів синдрому ендотоксикозу розглядають систему вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ). Дана система однією з перших запускає процес патологічних реакцій, тим самим забезпечує активацію спочатку фізіологічного, а у подальшому і патологічного апоптозу [3, 4]. Процеси

ВРОЛ, які відбуваються в нормальних умовах на клітинній мембрані, обумовлюють життєдіяльність клітини, і контролюються системою антиоксидантного захисту (АОЗ), основною функцією якої є нейтралізація «відпрацьованого» матеріалу.

Антиоксидантний захист – складнокомпонентна система, до якої входить ферментні і неферментні складові, які на різних етапах її діяльності забезпечують захист організму від дії токсичних речовин [5]. Ферменти антиоксидантної системи (АОС) першими починають каталізувати біохімічні реакції інактивації вільних радикалів, внаслідок чого вільні радикали

та перекиси перетворюються в неактивні сполуки [6].

Серед захворювань, активна фаза яких супроводжується ініціацією АОЗ, розглядають гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) і автоімунний тиреоїдит (АІТ). І якщо при ГЕРХ патологічний процес підпорядкований класичним законам запалення, то формування і перебіг АІТ відбувається на тлі «спотвореної» імунної відповіді в результаті неконтрольованого формування антитіл до тканини щитовидної залози.

Як ГЕРХ, так і АІТ реєструється в осіб різних вікових груп, проте в останні роки відзначено їх значне зростання серед молодого контингенту [7, 8]. Точні причини формування нозологій не встановлені, однак серед факторів виділяють наступні. Так, значну поширеність АІТ пов'язують із спадковою схильністю, наявністю вірусних захворювань, які часто реєструються в дитячих і підліткових колективах, необґрунтованим використанням великої кількості лікарських препаратів, а також впливу різних негативних факторів зовнішнього середовища і рядом інших [9]. У той же час в розвитку ГЕРХ бере участь комплекс чинників, серед яких виділяють: нестабільність вегетативної нервової системи, що призводить до захворювань травного тракту, порушення харчової поведінки, наявності шкідливих звичок, хронічний стрес та ін. [10].

Багатоступінчатість системи АОЗ контролює її «прорив» на рівні першої фази захисту, що забезпечує включення другої і третьої ступенів контролю, де основними компонентами виступають ферменти глутатіонової системи і марганець-супероксиддисмутаза (СОД2) [11]. Токсичні речовини, які накопичуються в результаті неспроможності загального АОЗ, «вносять свій внесок» у розвиток синдрому ендотоксикозу, тим самим посилюючи перебіг захворювань. У той же час, питання стану другої фази детоксикації ксенобіотиків при коморбідності ГЕРХ та АІТ не досліджувалася. Дані обставини були підставою до проведення дослідження, **метою** якого було дослідити стан загальної антиоксидантної активності та вміст біомаркерів другої фази детоксикації

ксенобіотиків – марганець-супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази (ГПО) у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Групи хворих, які були залучені до роботи, належали до найбільш активного прошарку суспільства - студентству, серед яких, як було показано, виникають умови для поєданого перебігу ГЕРХ та АІТ. Залучені пацієнти були віком від 18 до 25 років і мали короткий анамнез захворювань: від вперше виявленого до 3 років. Основна група була представлена 120 пацієнтами з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, середній вік $21,9 \pm 2,7$ років.

До роботи додані дві групи порівняння: 45 пацієнтів з ізольованим перебігом ГЕРХ віком $21,2 \pm 2,4$ років, та 42 особи на ізольований АІТ у віці $23,1 \pm 1,2$ років. Встановлені діагнози відповідали протоколам ведення хворих з даних нозологій і включали оцінку скарг хворих, дані об'єктивного, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Функціональний стан щитовидної залози з урахуванням вмісту її гормонів відповідав еутироїдному.

Показники норми були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб – студентів аналогічного віку та статі.

Морфологічні зміни у слизовій оболонці стравоходу в 34 випадках (28,3 %) основної групи відповідали ерозивному ураженню; у групі з ізольованою ГЕРХ таких осіб було 11 (24,4 %).

Матеріалом для дослідження була обрана венозна кров, взята натщесерце з ліктьової вени і стабілізована гепарином. Активність ферментів глутатіонової системи, загальний антиоксидантний статус та рівень мітохондріальної супероксиддисмутази визначали з використанням комерційних тест-систем фірми «Elabscience» (США) відповідно до доданих до набору інструкцій.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм загального призначення Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що, незважаючи на нозологічну форму, а також молодий вік пацієнтів, у всіх

обстежених групах відзначалося зниження загального показника АОС, що характеризує першу фазу системи антиоксидантного захисту (табл. 1).

Таблиця 1

**Показник загальної антиоксидантної активності (ЗАА)
у групах хворих з ГЕРХ та АІТ, мкмоль/л**

Показники / Групи обстежених	Загальна антиоксидантна активність	Достовірність між групами*
Контроль (n = 20)	517,8108 (419,1486; 809,2243)	
ГЕРХ+АІТ (n = 120)	305,257 (160,189; 425,108)	$U_{1-2} = 376, p_{1-2} < 0,01$
ГЕРХ (n = 45)	439,468 (311,5332; 585,622)	$U_{2-3} = 1557, p_{2-3} < 0,01$
АІТ (n = 42)	395,594 (285,6217; 595,2213)	$U_{2-4} = 1736, p_{2-4} < 0,01$

Примітка: * $p < 0,05$ - різниця є статистично достовірною між групами;
 U_{1-2}, p_{1-2} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та контрольної групою;
 U_{2-3}, p_{2-3} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованою ГЕРХ;
 U_{2-4}, p_{2-4} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованим АІТ.

Тобто, при всіх нозологічних формах визначали достовірне зниження показника загальної антиоксидантної активності, причому зниження даного показника при коморбідності нозологій було найбільш виразним.

Доведено, що основний «внесок» в загальну ЗАА вносить рівень синтезу ферменту каталази сироватки крові. У нашому випадку, зазначене зниження ЗАА, мабуть, можна пояснити не стільки зниженням синтезу вказаного ферменту, скільки значним посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, за якими не встигає його синтез. Такий феномен, на нашу думку, притаманно

молодим пацієнтам з відсутністю попередніх хронічних захворювань, що мали змогу призвести до виснаження АОС, гіперреактивним варіантом ЦНС і високою активністю ендокринної системи, притаманної молодим.

«Прорив» першої фази АОЗ не міг не відобразитися на показниках другого рівня системи, що стало підставою до дослідження активності мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази. Так, величина даного показника у всіх обстежених осіб перевищувала норму, що підтверджувало «вступ» до патологічного процесу другої контролюючої фази АОС (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст показників другої фази АОС (СОД2 та ГПО) у хворих, що були обстежені

Показники / Групи обстежених	СОД2, нг/мл	ГПО, МО/г Нв
Контроль (n = 20)	4,5396 (3,701; 5,2325)	18,753 (16,023; 19,8)
ГЕРХ+АІТ (n = 120)	9,4155 (7,248; 11,6385)	13,32 (11,1; 14,8)
ГЕРХ (n = 45)	7,3068 (6,1056; 8,1948)	14,82 (13,3; 15,58)
АІТ (n = 42)	7,5515 (5,8327; 9,2338)	16,385 (12,122; 17,98)
Достовірність між групами *	$U_{1-2} = 386, p_{1-2} < 0,01$ $U_{2-3} = 513, p_{2-3} < 0,01$ $U_{2-4} = 1736, p_{2-4} < 0,01$	$U_{1-2} = 248, p_{1-2} < 0,01$ $U_{2-3} = 1990, p_{2-3} < 0,01$ $U_{2-4} = 531, p_{2-4} < 0,01$

Примітка: * $p < 0,05$ - різниця є статистично достовірною між групами;
 U_{1-2}, p_{1-2} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та контрольної групою;
 U_{2-3}, p_{2-3} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованою ГЕРХ;
 U_{2-4}, p_{2-4} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованим АІТ.

Таким чином, ізольований перебіг ГЕРХ та АІТ та їх поєднання вірогідно позитивно впливав на синтез марганець-супероксиддисмутази, що «забезпечило»

контроль за надлишковим надходженням до крові активних форм кисню, тим самим перешкоджаючи поглибленню синдрому ендотоксикозу. Одночасно спостерігалось

пригнічення виробки глутатіонпероксидази, що, ймовірно, пов'язано з її активним залученням до процесів інактивації токсичних речовин (табл. 2).

Тобто, при поєднанні ГЕРХ та АІТ виникає неспроможність першої фази АОС (зниження показника ЗАА) до нейтралізації токсичних речовин, що є поштовхом до активації другої її ланки – стадії детоксикації ксенобіотиків, що підтверджено збільшенням вмісту СОД2 і зниженням рівню глутатіонпероксидази. Серед таких несприятливих умов, перш за все, слід розглядати автоімунний компонент тиреоїдиту, який призводить до виснаження системи АОЗ.

У осіб молодого віку з коморбідністю ГЕРХ та АІТ формуються неспецифічні зміни в адаптаційній системі, які обумовлені дисбалансом в ферментній системі першої лінії антиоксидантного захисту (зниження активності ЗАА), що передбачає посилення інтенсивності роботи другої лінії. Таким чином, у хворих з АІТ та ГЕРХ друга лінія АОС бере на себе «удар» по нейтралізації продуктів ВРОЛ і процесу апоптоза, тим самим контролюючи перебіг патологічного процесу. Тобто формування та перебіг ГЕРХ та АІТ відбувається на тлі синдрому ендотоксикозу, в нейтралізації якого приймає участь друга фаза АОЗ. Вираженість процесу детоксикації ксенобіотиків найбільш притаманна

пацієнтам з АІТ і при його поєднанні з ГЕРХ, що обумовлено несприятливим автоімунним фоном. У випадку ізолюваного перебігу ГЕРХ, приймаючи до уваги молодий вік пацієнтів, а також короткий анамнез захворювання, можна говорити про сприятливий перебіг захворювання. В той же час автоімунний фон тиреоїдної патології, який має безконтрольний каскад патологічних реакцій в імунній системі, може потенціювати прогресування захворювань із залученням до процесу багатьох органів і систем.

ВИСНОВКИ

Перебіг ГЕРХ та АІТ у осіб молодого віку відбувається на тлі синдрому ендотоксикозу, що підтверджено порушеннями в системі ВРОЛ-АОЗ та, таким чином, сприяє розвитку патологічного апоптозу.

При коморбідності ГЕРХ та АІТ виникають негативні зміни у ферментній системі першої лінії АОС, що може бути результатом несприятливого автоімунного фону.

При поєднанні ГЕРХ та АІТ контроль за роботою АОС переміщується на другу фазу системи, що проявляється збільшенням вмісту мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази та пригніченням активності глутатіонпероксидази.

REFERENCE

1. Aksenova VM, Kuznetsov VF, Maslov YuN, Schekotov VV, Shchekotova AP. Laboratory diagnostics of endogenous intoxication syndrome: methodical. Recommendations [Laboratornaya diagnostika sindroma endogennoy intoksikatsii: metodich. rekomendatsii]. Perm. 2005. – 22 p. [in Russian].
2. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015; 30 (1): 11–26. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0
3. Pratt DA, Tallman KA, Porter NA. Free radical oxidation of polyunsaturated lipids: New mechanistic insights and the development of peroxy radical clocks. *Acc Chem Res.* 2011; 44 (6): 458–467. DOI: 10.1021/ar200024c
4. Yin H, Xu L, Porter N. Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical reviews.* 2011; 111: 5944–72. DOI: 10.1021/cr200084z
5. Snezhkina A, Kudryavtseva A, Kardymon O, et al. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019; 1–17. DOI: 10.1155/2019/6175804
6. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016; 15 (1): 71. Published 2016, Jul 25. DOI: 10.1186/s12937-016-0186-5
7. Nirwan JS, Hasan SS, Babar Z. et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020 Apr 2; 10 (1): 5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1

8. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res*. 2017; 6: 1776. DOI: 10.12688/f1000research.11535.1
9. Halawani HM, Ali Naji AN, M Alahmari MS, et al. A Literature Review on the Incidence of Autoimmune Thyroid Diseases. *EC Endocrinology and Metabolic Research*. 2017; 1 (1): 10–18.
10. Pasiëshvili TM. Vegetative reactivity and vegetative supply in different variants of gastroesophageal reflux disease in young patients with autoimmune inflammation. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2020; 20 (1): 115–119. DOI: 10.31718/2077-1096.20.1.115. [In Ukrainian]
11. Wang Y, Branicky R, Noë A. et al. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*. 2018; 217 (6): 1915–1928. DOI: 10.1083/jcb.201708007

ANTIOXIDANT SYSTEM IN IMPLEMENTATION OF ENDOTOXICOSIS SYNDROME IN YOUNG PERSONS WITH COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Pasiëshvili T. M.

Introduction. In recent years, there has been an increase in the prevalence of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in young people. This is associated with a hereditary predisposition, viral diseases, which are often recorded in children's and adolescent groups, the unreasonable use of a large number of drugs, as well as the influence of various negative environmental factors, instability of the autonomic nervous system, eating disorders, the presence of bad habits, chronic stress and others.

The aim of the work was to investigate the state of total antioxidant status and the content of biomarkers of the second phase of detoxification of xenobiotics - manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase in young people with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. To achieve this goal, 120 patients with a combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT) were examined, which made up the main group and two comparison groups: with isolated GERD (45 people) and AIT (42 patients). All patients were students of various universities and were between the ages of 18 and 25. Duration of the disease did not exceed 3 years. The total antioxidant status as an indicator of the first phase of defense and the levels of mitochondrial manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase – the second phase of antioxidant defense was determined.

Results. The study showed that in all surveyed groups there was a decrease of total antioxidant status, which characterizes the first phase of the antioxidant defense system. Changes in the first phase of antioxidant defense affect the indicators of the second level of the system, which became the basis for studying the activity of mitochondrial manganese superoxide dismutase. Thus, the value of this indicator in all examined individuals exceeded the norm, which confirmed the inclusion of the second controlling phase of antioxidant system into the pathological process. At the same time, an increase inhibition of the glutathione defense link, the second phase of xenobiotic detoxification, were diagnosed.

Conclusions. Negative changes occur in the enzyme system of the first line of antioxidant system in patients with GERD and AIT which may be the result of an unfavorable autoimmune background. Control over the work of antioxidant system moves to the second phase of the system, manifested by an increase in the content of mitochondrial manganese superoxide dismutase and inhibition of the activity of glutathione peroxidase in patients with a combination of GERD and AIT.

KEYWORDS: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, endotoxycosis syndrome, antioxidant system

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Pasiëshvili Tamara, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 3 and Endocrinology, Kharkiv National Medical University, 4, Nauki Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: fammed@meta.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4761>

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА В РЕАЛИЗАЦИИ СИНДРОМА ЭНДОТОКСИКОЗА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Пасишвили Т. М.

Вступление. В последние годы отмечается рост распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста.

Целью работы было исследовать состояние общей антиоксидантной активности и содержание биомаркеров второй фазы детоксикации ксенобиотиков – марганец-супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы у лиц молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели было обследовано 120 больных с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ), которые составили основную группу и две группы сравнения: с изолированными ГЭРБ (45 человек) и АИТ (42 пациента). Все больные были студентами различных вузов и находились в возрасте от 18 до 25 лет. Длительность болезней не превышала 3 лет. Определяли общую антиоксидантную активность (ОАА) – как показатель первой фазы защиты и уровни митохондриальной марганец-супероксиддисмутазы (СОД2) и глутатионпероксидазы – вторая фаза антиоксидантной защиты (АОЗ).

Результаты. Было установлено, что во всех группах обследованных наблюдалось снижение показателя ОАА, с наибольшим подавлением его содержания при сочетании нозологий. В то же время диагностировали увеличение синтеза СОД2 и угнетение глутатионового звена защиты – второй фазы детоксикации ксенобиотиков.

Выводы. Изменения в показателях системы АОЗ характеризуют формирование синдрома эндотоксикоза, то есть происходит усиление патологического апоптоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, синдром эндотоксикоза, антиоксидантная система

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Пасишвили Тамара Мерабовна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 3 и эндокринологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4., Харьков, Украина, 61022, e-mail: fammed@meta.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-4761>

ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR ТА ВІСТАР

*Побелєнський К. О., Олефіренко О. О., Побелєнський О. М., Легач Є. І.
Побелєнська Л. А.*

Вступ. На сьогодні кріохірургія розглядається як перспективний мінімально інвазивний підхід до лікування доброякісних вузлових утворень щитовидної залози. Кровообіг у тканині має значний вплив на ефективність кріодеструкції, перешкоджаючи зниженню температури. Це справедливо для щитовидної залози, яка відноситься до органів з великою швидкістю кровообігу. Лінію щурів SHR доцільно використовувати для моделювання процесів кріодеструкції щитовидної залози у людей з гіпертонічною хворобою, що надає можливість для отримання розрахункових даних досягнення цільової температури заморожування тканини у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Мета дослідження – провести порівняльну оцінку гістологічних характеристик тканини щитовидної залози гіпертензивних щурів лінії SHR та нормотензивних щурів Вістар після кріодеструкції.

Матеріали і методи. В експериментах використовували щурів лінії SHR та Вістар масою 250–280 г. Кріодеструкцію щитовидної залози проводили у інтактних тварин та щурів, яким вводили 0,1 %-й розчин пропілтіоурацилу для індукції дифузної гіперплазії. Операцію виконували під загальною анестезією. Кріовплив здійснювали протягом 40 с одноразово на ліву долю залози за допомогою мідного кріоаплікатора, який був охолоджений до температури рідкого азоту. На 21 добу тварин виводили з експерименту, щитовидні залози забирали та використовували для гістологічних досліджень.

Результати. Встановлено, що у місці кріовпливу в зразках залоз тварин обох ліній на 21 добу формувалася конусовидна зона фіброзу, в якій паренхіма залози була заміщена сполучною тканиною з вираженою васкуляризацією та незначною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією. Середня площа фіброзу значно не відрізнялася між групами інтактних щурів SHR та Вістар. Після кріодеструкції залоз з введенням пропілтіоурацилу спостерігалось зменшення площі фібротичних змін: у щурів Вістар – в 2 рази, у щурів лінії SHR – в 3–4 рази.

Висновки. Параметри кровообігу при артеріальній гіпертензії істотно не впливають на результат кріодеструкції щитовидної залози у щурів. Однак після індукції гіперплазії тканини за допомогою пропілтіоурацилу спостерігається підвищення стійкості залози до кріодеструкції, що потрібно враховувати при виборі режиму кріовпливу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: щитовидна залоза, кріохірургія, кріодеструкція, артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Побелєнський Костянтин Олегович, аспірант відділу кріоендокринології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, Україна, 61016, асистент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

Олефіренко Олексій Олександрович, доцент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: alexdodkb@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-2529>

Побелєнський Олег Миколайович, асистент кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: ol.pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-4643>

Легач Євген Іванович, головний науковий співробітник відділу кріоендокринології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, вул. Переяславська, 23, Харків, Україна, 610016, e-mail: evlegach@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0656-4515>

Побелєнська Лілія Анатоліївна, асистент кафедри анатомії людини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: lilia.chagovets@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-9786>

ВСТУП

На сьогодні кріохірургія розглядається як мінімально інвазивний підхід до лікування доброякісних вузлових утворень

щитовидної залози (ЩЗ) [1, 2]. Він має багато переваг, серед яких низька собівартість та малоінвазивність операції, можливість проведення кріодеструкції черезшкірно під контролем ендоскопічної техніки, зниження ризику кровотечі, мінімізація анестезії, скорочення часу операції та післяопераційного догляду [2]. Більш того, особливість методу кріодеструкції, а саме формування зони проморожування (iceball), дає можливість чітко контролювати деструктивний вплив на тканину під час операції, оскільки завдяки зміненню фізичних характеристик зона проморожування візуалізується за допомогою МРТ та КТ. Взагалі, кріохірургічний метод широко використовується в онкологічній практиці для лікування пухлин печінки, передміхурової залози, нирок, легенів, кісток, м'яких тканин, молочних залоз, підшлункової та наднирникових залоз [3, 4, 5].

Кріопошкодження в тканині під час кріохірургії розвивається внаслідок дії декількох факторів. Оскільки вода становить більшу частину внутрішньоклітинного середовища, а також у певному обсязі присутня у міжклітинному матриксі, фазові переходи води з рідкого стану в твердий (заморожування) та навпаки (відтаювання) приводить до виникнення низки послідовних процесів: утворення внутрішньо- та зовнішньоклітинних кристалів, зростання кристалів, перекристалізація та танення [6]. Вони є пусковим механізмом формування цілого каскаду фізико-хімічних факторів кріоушкоджень тканини, серед яких основними є механічне пошкодження клітин кристалами льоду та дегідратація-регідратація клітин [6]. Відомо, що площа кріоушкодження тканини є більшою за діаметром, ніж робочий діаметр аплікатору та зона проморожування, яка формується в місці його контакту із тканиною. При цьому умовно виділяють три зони кріовпливу: I – зона проморожування, температура в якій сягає цільових негативних температур; II – зона охолодження, в якій температура знижується до 0 °C; III – зона гіпотермії, мінімальна температура якої не виходить за рамки позитивних температур [3, 7, 8]. Враховуючи це, кріопошкодження клітин у різних зонах буде мати різну природу.

Механічне пошкодження клітин кристалами льоду та хімічне внаслідок «ефекту розчину» приведе до негайної загибелі клітин першої зони шляхом некрозу [7]. В периферійних зонах будуть спостерігатися відстрочені події, включаючи апоптоз клітин, ішемічні порушення внаслідок руйнування мікросудинного русла, набряк, запалення [3, 7, 8].

Результат кріохірургічного втручання буде залежати від індивідуальних особливостей тканини, температури, яку генерує кріоаплікатор, часу експозиції, кількості циклів «заморожування-відтаювання». Крім того, як було раніше встановлено, параметри кровообігу (наявність крупних судин, площа мікроциркуляції тощо) тканини мають значний вплив на ефективність кріодеструкції, перешкоджаючи зниженню температури [9].

Відомо, що спонтанно-гіпертензивні щури лінії SHR характеризуються генетично-детермінованими змінами у серцево-судинній системі [10, 11]. На відміну від щурів Вістар, які були основою для селективного інбредінгу лінії SHR, вони мають підвищені показники систолічного тиску, фібротичні зміни судинного русла, потовщення стінки судин, гіперплазію гладеньком'язових клітин у t. media [12–15].

Щитовидна залоза відноситься до органів з великою швидкістю кровообігу, вона має щільну васкуляризацію [16, 17]. Гістопатологічні зміни судинного русла у щурів з артеріальною гіпертензією повинні впливати на теплопровідність та теплоємність тканини ЩЗ, а значить – й на результат її кріодеструкції. Таким чином, використання лінії щурів SHR є корисним для моделювання процесів кріодеструкції ЩЗ у людей з гіпертонічною хворобою, оскільки надає можливість для отримання розрахункових даних досягнення необхідної (цільової) температури заморожування тканини. Отримані розрахункові дані є необхідними у майбутньому для вибору тактики проведення кріодеструкції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Враховуючи, що дисфункція ЩЗ підвищує ризик виникнення артеріальної гіпертензії [18], дослідження у обраному напрямку є вкрай актуальними.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Порівняльна оцінка гістологічних характеристик тканини ЩЗ гіпертензивних щурів лінії SHR та нормотензивних щурів Вістар після кріодеструкції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти були проведені при дотриманні вимог Комітету з біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, узгоджених із Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р) та положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

В експериментах використовували самиць щурів лінії SHR та Вістар масою 250–280 г. Самиці були обрані в якості модельних тварин, оскільки існують гендерні відмінності розвитку дисфункції ЩЗ (у жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків) [19]. Кріодеструкцію ЩЗ проводили у тварин обох ліній: інтактних та з індукцією дифузної гіперплазії ЩЗ за методом [20]. Для цього тварини утримувалися з вільним доступом до збалансованого сухого корму («Гора», Україна), а питна вода, яку вживали піддослідні тварини, містила 0,1 % розчин пропілтіоурацилу (ПТУ, Sigma, США).

В експериментах використовували тварин наступних груп: 1 – інтактні Вістар ($n = 8$); 2 – інтактні SHR ($n = 8$); 3 – Вістар з ПТУ-індукованою гіперплазією ЩЗ ($n = 8$); 4 – SHR з ПТУ-індукованою гіперплазією ЩЗ ($n = 8$).

Кріодеструкцію ЩЗ проводили тваринам під загальною анестезією через хірургічний доступ, як це було описано раніше [21]. Кріовплив проводили на ліву долю ЩЗ за допомогою мідного кріоаплікатору з діаметром наконечника 1,5 мм і об'ємом охолоджувальної частини 21,99 см³. Аплікатор охолоджували до температури -196 °C шляхом прямого занурення в рідкий азот. Здійснювали один кріовплив з експозицією 40 с. На 21 добу після кріодеструкції тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, ЩЗ забирали та використовували для

гістологічних досліджень. Для цього ЩЗ фіксували в 10 %-му нейтральному формаліні, піддавали гістологічній проводці, готували зрізи та забарвлювали їх гематоксиліном/еозином за стандартною методикою. Кількість ЩЗ для гістологічного дослідження у кожній групі дорівнювала 8. З кожної ЩЗ готували серійні зрізи, кількість досліджуваних зрізів для ЩЗ інтактних груп становила 15, груп з введенням ПТУ – 24.

Дослідження гістологічних зрізів проводили з використанням світлового мікроскопа AmScore XYL-403 («AmScore», КНР) з цифровою камерою. Вимірювали площу зони фіброзу, сформованої у місці кріовпливу (Sф). Після цього Sф для кожного зразка ранжирували від мінімальної до максимальної. Відповідно до 3-х зон, які формуються в тканині після кріовпливу [3, 7, 8], отримані показники Sф умовно поділяли на 3 групи: мінімальну (Sф_{min}), середню (Sф_{med}) та максимальну (Sф_{max}) площу фіброзу. Вираховували середні показники Sф_{min}, Sф_{med} та Sф_{max} для кожної групи тварин.

Для статистичного аналізу даних використовували додаток Statistica 10 («StatSoft», США). Результати експериментів представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення. Нормальність розподілу даних визначали за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Статистичну значимість оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічний аналіз показав, що у місці кріовпливу в зразках ЩЗ тварин обох ліній на 21 добу формується добре помітна зона фіброзу (рис. 1). Вона є конусовидною, рідше – трапецієвидною, розширеною на поверхні (у місці контакту кріоаплікатору з тканиною) та звужується в глибині залози. В зоні відсутня характерна для ЩЗ часточково-фолікулярна будова. Паренхіма залози заміщена сполучною тканиною з вираженою васкуляризацією та незначною лімфоцитарно-гістіоцитарною інфільтрацією. На периферії зони, рідше – у центрі,

спостерігаються поодинокі мікрофолікули або їх скупчення.

Морфометричні показники площі зони фіброзу Sf наведені у таблиці. Помітно, що кріовплив у використаному режимі не приводив до суттєвих змін показника у гіпер- та нормотензивних тварин інтактних груп.

Як було встановлено раніше, при введенні ПТУ в тканині ЩЗ щурів спостерігаються гіпертрофічні та гіперпластичні процеси, з боку судинної системи – ознаки венозної гіперемії [22–25]. При цьому у щурів обох ліній маса ЩЗ збільшується у 3–4 рази [25].

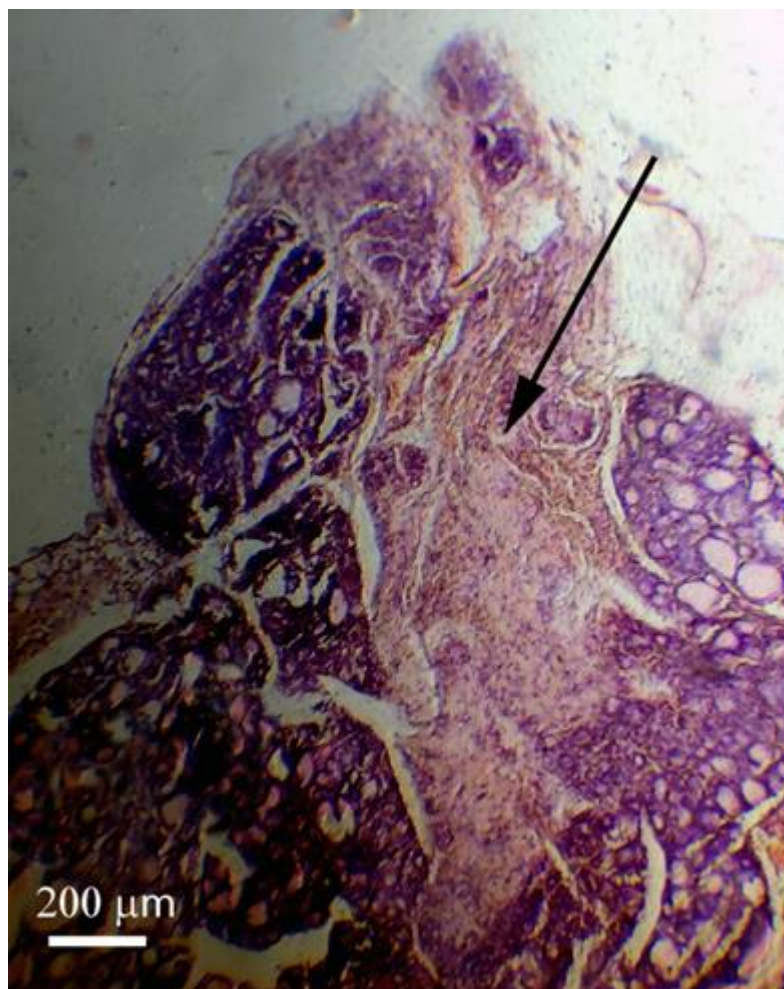


Рис. 1. Репрезентативна мікрофотографія зрізу ЩЗ щурів на 21-у добу після кріовпливу. Стрілкою позначено зону фіброзу

Вірогідно у зв'язку з цим використаний режим кріодеструкції був менш пошкоджуючим для тварин обох груп з введенням ПТУ. При цьому спостерігалось зменшення зони фіброзу

приблизно в 2 рази у щурів Вістар (для Sf_{med} та Sf_{max}), а у щурів лінії SHR – в 3 рази для Sf_{med} та Sf_{max} , в 4 рази для Sf_{min} (таблиця).

**Середня площа фіброзу у гістологічних зразках ЩЗ щурів
на 21 добу після кріовпливу**

Група тварин		Sf _{min} , мм ²	Sf _{med} , мм ²	Sf _{max} , мм ²
№ групи	Умови експерименту			
1 (n = 120)	Вістар, інтактні	0,69 ± 0,17	1,27 ± 0,27	2,07 ± 0,16
2 (n = 120)	SHR, інтактні	0,53 ± 0,21	1,29 ± 0,31	2,08 ± 0,21
3 (n = 192)	Вістар, ПТУ	0,41 ± 0,10	0,67 ± 0,12#	1,14 ± 0,11#
4 (n = 192)	SHR, ПТУ	0,16 ± 0,06*#	0,37 ± 0,14#	0,66 ± 0,06*#

Примітка: n – кількість досліджуваних зрізів ЩЗ у групі; * – показник достовірно розрізняється між гіпертензивними та нормотензивними щурами, $p < 0,05$; # – показник достовірно розрізняється в порівнянні з інтактними тваринами відповідної лінії, $p < 0,05$.

У тварин 4-ї групи (гіпертензивні SHR з введенням ПТУ) встановлено істотне зменшення показників Sf_{min} (на 60,9 %) та Sf_{max} (на 42,1 %), та тенденція до зменшення Sf_{med} (на 44,7 %) в порівнянні з нормотензивними тваринами 3-ї групи (нормотензивні Вістар з введенням ПТУ). Це свідчило про те, що тканина ЩЗ у гіпертензивних щурів з введенням ПТУ є більш стійкою до кріодеструктивного впливу.

Швидкість кровообігу і щільність мікроциркуляції тканини є тими основними факторами, які впливають на теплообмін у місці кріовпливу та перешкоджають зниженню температури [9, 26]. Результати, отримані нами на інтактних щурах обох ліній, свідчать, що параметри кровообігу при артеріальній гіпертензії істотно не впливають на теплообмін в тканині ЩЗ.

У попередній роботі нами було встановлено, що низка гістопатологічних змін у ЩЗ щурів лінії SHR та Вістар при введенні ПТУ включає збільшення маси ЩЗ, висоти фолікулярного епітелію, кількості патологічних фолікулів з сосочковими структурами, зменшенням колоїдного вмісту у фолікулах [22–25]. На фоні гіперплазії епітелію спостерігається зменшення фолікулярного простору і, завдяки цьому, ущільнення тканини та зміна її теплопровідності та теплоємності в порівнянні з нормальною тканиною.

Можливо, у зв'язку з цим кріохірургія гіперплазованої тканини ЩЗ потребує більш тривалої експозиції кріоаплікатору для досягнення заданого об'єму деструкції. При цьому той факт, що ЩЗ щурів лінії SHR є більш стійкою до кріовпливу може пояснюватися тим, що, як було встановлено раніше, вона є більш чутливою до дії ПТУ та більшою мірою набуває патологічних змін [25].

ВИСНОВКИ

Стан, що характеризується підвищенням рівнем артеріального тиску, значно не впливає на результат кріодеструкції ЩЗ щурів. Однак після маніфестації патологічних змін, характерних для гіперпластичних процесів, спостерігається підвищення стійкості тканини ЩЗ до кріодеструкції, що потрібно враховувати при виборі режиму кріовпливу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для оптимізації результатів кріохірургії ЩЗ та вибору тактики проведення кріодеструкції патологічно зміненої ЩЗ є необхідним вивчення у порівняльному аспекті нормальної та патологічно зміненої тканини для визначення коректного режиму кріовпливу (часу експозиції кріоаплікатору, цільової температури заморожування тканини, кількості кріовпливів).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хазієв В.В., Тяжелова О.В., Македонська В.О. Сонографічні зміни структури та об'єму щитоподібної залози після локального інтраопераційного кріовпливу у хворих на вузловий

- еутиреоїдний зоб. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013; 23 (3): 240–6. Available from: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/300/333>
2. Hamed M. S., Mansour S. Z., Halawa M. R. et al. Cryoablation of goiter irrespective of thyroid profile. *Thyroid Res Pract.* 2019; 16 (1): 6–11. DOI: 10.4103/trp.trp_54_18
3. Балахнин П. В., Шмелев А. С., Шачинов Е. Г. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты. *Практическая онкология.* 2016; 17 (3): 129–153. DOI: 10.31917/1703129
4. Erinjeri J. P., Clark T. W. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010; 21 (8, Suppl): 187–191. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.403
5. Yilmaz S., Ozdogan M., Cevener M. et al. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging.* 2016; 7 (2): 223–232. DOI: 10.1007/s13244-015-0460-7
6. Жегунов Г. Ф., Нардид О. А. Основы криобиологии и криомедицины: учебник для студентов-биологов и медиков. Харьков : Бровин А. В. 2019; 614 с.
7. Baust J. G., Gage A. A., Bjerklund Johansen T. E., Baust J. M. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology.* 2014; 68 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2013.11.001
8. Чиж Н. А. Эндоскопическая криохирургия. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2017; 27 (1): 3–18. Available from: http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1274/pdf_4
9. Zhang YT, Liu J, Zhou YX. Pilot study on cryogenic heat transfer in biological tissues embedded with large blood vessels. *Forschung Im Ingenieurwesen.* 2002; 67 (5): 188–197. DOI: 10.1007/s10010-002-0090-3
10. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, et al. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation.* 1995;91(1):161-170. DOI: 10.1161/01.cir.91.1.161
11. Michael Conn P., editors. Breckenridge R. A. Animal Models of Myocardial Disease. In: *Animal Models for the Study of Human Disease.* Academic Press; 2013. 145–171 p.
12. Bianchi G., Fox U., Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 1974; 14 (2): 339–347. DOI: 10.1016/0024-3205(74)90064-2
13. Boluyt M. O., Bing OHL, Lakatta E. G. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *European Heart Journal.* 1995; 16 (1): 19–30. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_N.19
14. Limas C., Westrum B., Limas C. J. The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Pathol.* 1980; 98 (2): 357–384. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1903410/>
15. Limas C., Westrum B., Limas C. J. Effect of antihypertensive therapy on the vascular changes of spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol.* 1983; 111 (3): 380–393. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1916276/>
16. Tegler L., Gillquist J., Anderberg B. et al. Thyroid blood flow rate in man. Electromagnetic flowmetry during operation in euthyroid normal gland, nontoxic goiter, and hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1981; 4 (3): 335–341. DOI: 10.1007/bf03349454
17. Vita R., Di Bari F., Perelli S. et al. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019; 15: 65–69. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.01.001
18. Berta E., Lengyel I., Halmi S. et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fendo.2019.00482
19. Meng Z., Liu M., Zhang Q. et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (50): e2193. DOI: 10.1097/md.0000000000002193
20. Polychronakos C., Guyda H. J., Patel B., Posner B. I. Increase in the number of type II insulin-like growth factor receptors during propylthiouracil-induced hyperplasia in the rat thyroid. *Endocrinology.* 1986; 119 (3): 1204–1209. DOI: 10.1210/endo-119-3-1204
21. Побеленский К. О., Побеленская Л. А., Легач Е. И., Побеленский О. Н.. Сравнительное изучение результатов резекции и криодеструкции щитовидной железы в эксперименте. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2020; 2 (156): 286–289. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-286-289
22. Побеленський К. О., Колот Н. В., Проценко О. С., та ін. Динаміка морфологічних показників щитовидної залози у гіпертензивних щурів лінії SHR при введенні пропілтіоурацилу. *Morphologia.* 2019; 13 (3): 93–8. Available from: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2019-13-03/2019.3.16.pdf

23. Laezza C., Mazziotti G., Fiorentino L. et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit rat propylthiouracil-induced goiter by modulating the ras-MAPK pathway. *J Mol Med (Berl)*. 2006; 84 (11): 967–973. DOI: 10.1007/s00109-006-0079-8
24. Elkalawy SAM, Abo-Elnour R. K., El Deeb D. F., Yousry M. M. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2013; 36 (1): 92–102. Available from: https://journals.lww.com/ejhistology/Fulltext/2013/03000/Histological_and_immunohistochemical_study_of_the.9.aspx
25. Побеленський К. О., Легач Є. І., Побеленський О. М., Побеленська Л. А. Біохімічні показники крові і морфологічні характеристики щитовидної залози, почки і печінки нормотензивних та гіпертензивних щурів на тлі введення пропілтіоурацилу. *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 72 (2): 111–121. Available from: <https://jper.endocrinology.org.ua/uploads/pdf/20/06/10/f0c7c1fe.pdf>
26. Buzdov B. K. Mathematical modeling of biological tissue cryodestruction. *Applied Mathematical Sciences*. 2014; 8 (57): 2823–2831. Available from: <http://www.m-hikari.com/ams/ams-2014/ams-57-60-2014/buzdovAMS57-60-2014.pdf>

REFERENCES

1. Khaziyev VV, Tjazelova OV, Makedonskaya VA. Sonographic changes in structure and volume of thyroid gland after local intrasurgical cryoexposure in patients with nodular euthyroid goiter. [in Ukrainian]. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2013; 23 (3): 240–6. Available from: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/300/333>
2. Hamed MS, Mansour SZ, Halawa MR, et al. Cryoablation of goiter irrespective of thyroid profile. *Thyroid Res Pract*. 2019; 16 (1): 6–11. DOI: 10.4103/trp.trp_54_18
3. Balakhnin PV, Shmelev AS, Shachinov EG. Percutaneous energy ablation of tumors: principles, technologies, results. [in Russian]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2016; 17 (3): 129–153. DOI: 10.31917/1703129
4. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21 (8, Suppl): 187–191. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.12.403
5. Yilmaz S, Ozdogan M, Cevener M, et al. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging*. 2016; 7 (2): 223–232. DOI: 10.1007/s13244-015-0460-7
6. Zhegunov GF, Nardid OA. *Osnovy kriobiologii i kriomeditsiny: uchebnik dlya studentov-biologov i medikov*. [in Russian]. Kharkov: Brovin A.V. 2019; 614p.
7. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*. 2014; 68 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2013.11.001
8. Chizh NA. Endoscopic Cryosurgery. [in Russian]. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2017; 27 (1): 3–18. Available from: http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1274/pdf_4
9. Zhang YT, Liu J, Zhou YX. Pilot study on cryogenic heat transfer in biological tissues embedded with large blood vessels. *Forschung Im Ingenieurwesen*. 2002; 67 (5): 188–197. DOI: 10.1007/s10010-002-0090-3
10. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, et al. Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation*. 1995; 91 (1): 161–170. DOI: 10.1161/01.cir.91.1.161
11. Michael Conn P, editors. Breckenridge RA. *Animal Models of Myocardial Disease*. In: *Animal Models for the Study of Human Disease*. Academic Press; 2013. 145–171 p.
12. Bianchi G, Fox U, Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci*. 1974; 14 (2): 339–347. DOI: 10.1016/0024-3205(74)90064-2
13. Boluyt MO, Bing OHL, Lakatta EG. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. *European Heart Journal*. 1995; 16 (1): 19–30. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl_N.19
14. Limas C, Westrum B, Limas CJ. The evolution of vascular changes in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Pathol*. 1980; 98 (2): 357–384. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1903410/>
15. Limas C, Westrum B, Limas CJ. Effect of antihypertensive therapy on the vascular changes of spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol*. 1983; 111 (3): 380–393. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1916276/>
16. Tegler L, Gillquist J, Anderberg B, et al. Thyroid blood flow rate in man. Electromagnetic flowmetry during operation in euthyroid normal gland, nontoxic goiter, and hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1981; 4 (3): 335–341. DOI: 10.1007/bf03349454

17. Vita R, Di Bari F, Perelli S, et al. Thyroid vascularization is an important ultrasonographic parameter in untreated Graves disease patients. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019; 15: 65–69. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.01.001
18. Berta E, Lengyel I, Halmi S, et al. Hypertension in Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 482. DOI: 10.3389/fendo.2019.00482
19. Meng Z, Liu M, Zhang Q, et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (50): e2193. DOI: 10.1097/md.0000000000002193
20. Polychronakos C, Guyda HJ, Patel B, Posner BI. Increase in the number of type II insulin-like growth factor receptors during propylthiouracil-induced hyperplasia in the rat thyroid. *Endocrinology.* 1986; 119 (3): 1204–1209. DOI: 10.1210/endo-119-3-1204
21. Pobelenskiy KO, Pobelenskaya LA, Legach EI, Pobelenskiy ON. Comparative study of the results of resection and cryodestruction of the thyroid gland in the experiment. [in Russian]. *Visnik problem biologiyi i medycyny.* 2020; 2 (156): 286–289. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-286-289
22. Pobelenskiy KO, Kolot NV, Protsenko ES, et al. Dynamics of morphological parameters of the thyroid gland in hypertensive SHR rats upon administration of propylthiouracil. [in Ukrainian]. *Morphologia.* 2019; 13 (3): 93–8. Available from: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2019-13-03/2019.3.16.pdf
23. Laezza C, Mazziotti G, Fiorentino L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit rat propylthiouracil-induced goiter by modulating the ras-MAPK pathway. *J Mol Med (Berl).* 2006; 84 (11): 967–973. DOI: 10.1007/s00109-006-0079-8
24. Elkalawy SAM, Abo-Elmour RK, El Deeb DF, Yousry MM. Histological and immunohistochemical study of the effect of experimentally induced hypothyroidism on the thyroid gland and bone of male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology.* 2013; 36 (1): 92–102. Available from: https://journals.lww.com/ejhystology/Fulltext/2013/03000/Histological_and_immunohistochemical_study_of_the.9.aspx
25. Pobelenskiy KO, Legach EI, Pobelenskiy OM, Pobelenskaya LA. Biochemical parameters of blood and morphological characteristics of the thyroid gland, kidney and liver in normotensive and hypertensive rats on the background of the administration of propylthiouracil. [in Russian]. *Problems of endocrine pathology.* 2020; 72 (2): 111–121. Available from: <https://jpep.endocrinology.org.ua/uploads/pdf/20/06/10/f0c7c1fe.pdf>
26. Buzdov BK. Mathematical modeling of biological tissue cryodestruction. *Applied Mathematical Sciences.* 2014; 8 (57): 2823–2831. Available from: <http://www.m-hikari.com/ams/ams-2014/ams-57-60-2014/buzdovAMS57-60-2014.pdf>

COMPARATIVE RESULTS OF THYROID CRYOABLATION IN SHR AND VISTAR RATS

Pobielenskiy K. O., Olefirenko A. A., Pobielenskiy O. N., Legach E. I., Pobielenska L. A.

Introduction. Today, cryosurgery is considered as a promising minimally invasive approach to the treatment of benign nodules of thyroid gland. Blood circulation in the tissue can affect the effectiveness of cryoablation preventing decline of the temperature. This is true for the thyroid gland, which belongs to organs with a high blood circulation rate. The SHR rat can be used for modeling the processes of thyroid cryoablation in people with essential hypertension, which makes it possible to obtain calculated data on reaching the target freezing temperature in patients with arterial hypertension.

Aim of the study – make a comparative assessment of histological characteristics of thyroid gland tissue in hypertensive SHR rats and normotensive Wistar rats after cryoablation.

Materials and methods. In the experiments, SHR and Wistar rats weighing 250–280 g were used. Cryodestruction of the thyroid gland was carried out in intact animals and rats, which were administrated with a 0.1 % solution of propylthiouracil to induce diffuse thyroid hyperplasia. The operation was performed under general anesthesia. Cryotherapy was carried out for 40 s once on the left lobe of the thyroid gland using a copper cryoprobe, which was cooled to the temperature of liquid nitrogen. On day 21, the animals were taken out of the experiment; the thyroid gland were taken and used for histological studies.

Results. It was found that at the site of cryotherapy in gland samples of animals of both lines on day 21, a cone-shaped zone of fibrosis was formed, in which the parenchyma of the gland was replaced by connective tissue with pronounced vascularization and insignificant lymphocytic-histiocytic infiltration. The mean area of fibrosis did not differ significantly between the groups of intact SHR and Wistar rats. After cryoablation of glands with administration of propylthiouracil, a decrease in the area of fibrotic changes was observed: in Wistar rats – by 2 times, in SHR rats – by 3–4 times.

Conclusions. Parameters of blood circulation in arterial hypertension did not significantly affect the result of thyroid gland cryoablation in rats. However, after induction of tissue hyperplasia with propylthiouracil, an increase in gland resistance to cryodestruction is observed, which should be taken into account when choosing a cryotherapy regimen.

KEY WORDS: thyroid gland, cryosurgery, cryoablation, arterial hypertension

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pobielienskyi Konstantin, Postgraduate Student, Department of Cryoendocrinology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavskaya st., Kharkov, Ukraine, 61016, assistant of the Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

Olefrenko Oleksii, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: alexdocdkb@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-2529>

Pobielienskyi Oleg, Assistant of the Department of Surgical Diseases, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: ol.pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-4643>

Legach Evgen, Chief Researcher, Department of Cryoendocrinology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavskaya st., Kharkov, Ukraine, 61016, e-mail: evlegach@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0656-4515>.

Lylya Pobielienska, Assistant of the Department of Human Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: lilia.chagovets@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-9786>

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КРИОДЕСТРУКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ЛИНИИ SHR И ВИСТАР

Побеленский К. О., Олефиренко А. А., Побеленский О. Н., Легач Е. И. Побеленская Л. А.

Вступление. На сегодня криохирургия рассматривается как перспективный минимально инвазивный подход к лечению доброкачественных узловых образований щитовидной железы. Кровообращение в ткани может влиять на эффективность криодеструкции, препятствуя снижению температуры. Это справедливо для щитовидной железы, которая относится к органам с большой скоростью кровообращения. Линию крыс SHR целесообразно использовать для моделирования процессов криодеструкции щитовидной железы у людей с гипертонической болезнью, что предоставляет возможность для получения расчетных данных достижения целевой температуры замораживания у пациентов с артериальной гипертензией.

Цель исследования – провести сравнительную оценку гистологических характеристик ткани щитовидной железы гипертензивных крыс линии SHR и нормотензивных крыс Вистар после криодеструкции.

Материалы и методы. В экспериментах использовали крыс линии SHR и Вистар массой 250–280 г. Криодеструкцию щитовидной железы проводили у интактных животных и крыс, которым вводили 0,1 %-й раствор пропилтиоурацила для индукции диффузной гиперплазии. Операцию выполняли под общей анестезией. Криовоздействие осуществляли в течение 40 с однократно на левую долю железы с помощью медного криоаппликатора, который был охлажден до температуры жидкого азота. На 21 сутки животных выводили из эксперимента, щитовидные железы забирали и использовали для гистологических исследований.

Результаты. Установлено, что в месте криовоздействия в образцах желез животных обеих линий на 21 день формировалась конусовидная зона фиброза, в которой паренхима железы была замещена соединительной тканью с выраженной васкуляризацией и незначительной лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией. Средняя площадь фиброза значительно не отличалась между группами интактных крыс SHR и Вистар. После криодеструкции желез с введением пропилтиоурацила наблюдалось уменьшение площади фиброзных изменений: у крыс Вистар – в 2 раза, у крыс линии SHR – в 3–4 раза.

Выводы. Параметры кровообращения при артериальной гипертензии существенно не влияют на результат криодеструкции щитовидной железы у крыс. Однако после индукции гиперплазии ткани с помощью пропилтиоурацила наблюдается повышение устойчивости железы к криодеструкции, что нужно учитывать при выборе режима криовоздействия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа, криохирургия, криодеструкция, артериальная гипертензия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Побеленский Константин Олегович, аспирант отдела криоэндокринологии Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, Харьков, Украина, 61016, ассистент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: pobelensky@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8948-7833>

Олефиренко Алексей Александрович, доцент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: alexdocdkb@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2747-2529>

Побеленский Олег Николаевич, ассистент кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: ol.pobelensky@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0162-4643>

Легач Евгений Иванович, главный научный сотрудник отдела криоэндокринологии Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, ул. Переяславская, 23, Харьков, Украина, 61016, e-mail: evlegach@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0656-4515>

Побеленская Лилия Анатольевна, ассистент кафедры анатомии человека Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: lilia.chagovets@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4374-9786>

ЗАЛЕЖНІСТЬ ТРИВАЛОСТІ ІНТЕРВАЛУ QT(QTc), ВІД РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Целік Н. Є, Мартиненко О. В., Більченко О. В.

Актуальність. Артеріальна гіпертензія має зв'язок з електричною нестабільністю міокарда та розвитком фатальних шлуночкових аритмій. Однією з основних причин електричної нестабільності міокарда є негомогенність процесів реполяризації в шлуночках, яку можна оцінити шляхом вивчення тривалості та дисперсії QT інтервалу.

Мета. Вивчення залежності тривалості інтервалу QT (QTc) від рівня артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при стандартному та амбулаторному електрокардіографічних дослідженнях.

Матеріали та методи. Обстежено 147 пацієнтів, із яких 124 хворих на артеріальну гіпертензію, 23 – без артеріальної гіпертензії. Відповідно до рівня артеріального тиску пацієнти були розподілені на 5 груп: 1-ша група – нормальний або високий нормальний тиск на тлі антигіпертензивної терапії – 56 пацієнтів (38,1 %), 2 група – 1-ий ступінь артеріальної гіпертензії – 39 пацієнтів (26,5 %), 3-я група – 2-ий ступінь – 22 пацієнти (15 %), 4 група – 3-ій ступінь – 7 пацієнтів (4,8 %), 5-а група – нормальний або високий нормальний тиск – 23 пацієнти, що складає 15,6 % (група порівняння, без артеріальної гіпертензії). Залежність тривалості інтервалу QT (QTc) від рівня артеріального тиску проводилося за результатами аналізу показників стандартного та холтеровського моніторування електрокардіографічних досліджень і добового моніторування артеріального тиску.

Результати. Встановлена статистична значуща регресійна залежність показників тривалості мінімальних нічних інтервалів QT та коригованого QTc від ступеня артеріальної гіпертензії в 1 і 4 групах на рівні $p < 0,05$, що було виявлено на підставі t-тесту Ст'юдента для незалежних змінних.

Висновок. Встановлена статистична значуща регресійна залежність показників мінімального інтервалу QT нічного і мінімального коригованого інтервалу QTc нічного від добового рівня варіабельності 1 систолічного артеріального тиску, що вказує на пряму залежність показників інтервалу QT та QTc від рівня артеріального тиску.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, подовжений інтервал QT (QTc), амбулаторне моніторування електрокардіографічного дослідження, добове моніторування артеріального тиску, дисперсія QT (QTc), варіабельність артеріального тиску

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Целік Наталя Євгенівна, асистент кафедри внутрішньої медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: n.tselik@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6658-8359>

Мартиненко Олександр Віталійович, д.ф.-м.н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Більченко Олександр Вікторович, д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, провулок Балакірева, 5, Харків, Україна, 61103, e-mail: ternef@med.edu.ua, RCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним з основних модифікуємих факторів ризику серцево-судинних захворювань і значущою причиною смертності в загальній популяції [1, 2].

Дослідження, які були проведені в останньому десятиріччі показали, що ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ) у

хворого з артеріальною гіпертензією (АГ) залежить, насамперед, від абсолютного рівня артеріального тиску (АТ). Це відноситься не тільки до показників АТ що були виміряні за методом Рива-Рочи, але й середніх показників при добовому моніторингу (ДМ) АТ [3, 4]. Середні показники, які були отримані при ДМАТ, точніше відображають дійсний рівень АТ та мають перевагу щодо прогнозу розвитку АГ та її

перебігу, а саме: ураження органів-мішеней виникнення серцево-судинних ускладнень та смертності [5, 6].

На сьогодні доведено, що АГ має зв'язок з електричною нестабільністю міокарда та розвитком фатальних шлуночкових аритмій [7, 8, 9, 10].

Однією з основних причин електричної нестабільності міокарда є негомогенність процесів реполяризації в шлуночках, яку можна оцінити шляхом вивчення тривалості та дисперсії QT інтервалу [11].

Дисперсію інтервалу QT (dQT), що є різницею між найбільшим і найменшим значеннями інтервалу QT у 12 стандартних відведеннях електрокардіографічного дослідження (ЕКГ), пропонується використовувати в якості чутливого маркера аритмогенності міокарда, так як ризик виникнення небезпечних для життя аритмій у хворих з синдромом подовженого інтервалу QT прямо пропорційний вираженості dQT [13].

Дослідження при амбулаторному моніторингу (АМ) ЕКГ електрофізіологічного феномену подовженого інтервалу QT як незалежного предиктора фатальних порушень ритму, що призводять до передчасної смерті [4, 5, 12, 13], дозволило визначати мінімальний, середній та максимальний коригований інтервал QT (QTc) та питому вагу подовженого інтервалу QTc за добу [15].

Нормалізація АТ призводить до зниження загрози виникнення серцево-судинних ускладнень та смертності. Це зниження відносного ризику (ВР) є послідовним, незалежно від показників вихідного АТ, рівня кардіоваскулярного ризику (КВР), статі, віку та етнічної приналежності, а також наявності супутніх захворювань [7].

На сьогодні проводяться вивчення залежності тривалості інтервалу QT (QTc) у пацієнтів з АГ від її ступеню, але отримані результати є неоднозначними. Враховуючи що АГ збільшує ризик розвитку фатальних шлуночкових аритмій, перспективність розв'язання даної залежності залишається актуальною.

МЕТА

Мета роботи – вивчити залежність тривалості інтервалу QT (QTc) від рівня артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією при стандарт-

ному і амбулаторному електрокардіографічному дослідженні та добовому моніторингу артеріального тиску.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідницької роботи «Фармакологічні та інтервенційні підходи до терапії пацієнтів з порушеннями серцевого ритму та артеріальною гіпертензією», номер державної реєстрації 0116U000973.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КНП «Міська поліклініка № 24» Харківської міської ради обстежено 147 пацієнтів (100 жінок та 47 чоловіків), середній вік $59,3 \pm 8,7$ років.

Обстежено всього 147 пацієнтів, в тому числі 124 хворих на АГ, 23 – без АГ. Групи були репрезентативні по статі та віку.

В обстежених групах спостереження рівень систолічного артеріального тиску (САТ) під час першого візиту коливався в межах 95–170 мм. рт. ст., діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – в межах 60–110 мм. рт. ст. Відповідно до рівня офісного АТ пацієнти були розподілені наступним чином: нормальний або високий нормальний тиск – 23 пацієнти, що складає 15,6 % (група порівняння, без АГ), нормальний або високий нормальний тиск на тлі антигіпертензивної терапії (АГТ) – 56 пацієнтів (38,1 %), 1-ий ступінь АГ – 39 пацієнтів (26,5 %), 2-ий ступінь – 22 пацієнти (15 %), 3-ій ступінь – 7 пацієнтів (4,8 %).

Залежно від ступеня ураження органів-мішеней, АГ І стадії встановлена у 9 осіб (7,3 %), ІІ стадії – у 99 осіб (79,8 %), ІІІ-ї стадії – у 16 осіб (12,9 %), серед пацієнтів з АГ.

В групах спостереження ішемічна хвороба серця (ІХС) була виявлена у 31 пацієнта (21,1 %), в тому числі: стабільна стенокардія напруги – у 25 (17,0 %), післяінфарктний кардіосклероз – у 6 осіб (4,1 %). При аналізі наявності серцевої недостатності встановлено, що у 100 хворих (68 % від загальної кількості обстежених) хронічна серцева недостатність (ХСН) І функціонального класу за NYHA (ФК ХСН) зареєстрована у 42 пацієнтів (28,6 %), ІІ ФК – у 53 хворих (36,1 %), ІІІ ФК – у 5 (3,4 %).

Критеріями включення у дослідження були: вік від 30 до 80 років; АГ І–ІІІ стадії, рівень офісного АТ ≥ 140 мм. рт. ст., або нижче, на тлі застосування пацієнтом АГТ,

але < 220 мм рт. ст. та /або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. але < 120 мм рт. ст.

Критеріями виключення із дослідження були: гострі серцево-судинні захворювання, стабільна стенокардія напруження IV ФК, IV ФК ХСН за NYHA, з порушенням функції щитоподібної залози, фібриляція передсердь, супутні інфекційні, онкологічні захворювання, хронічні захворювання в стадії загострення та декомпенсації.

Для оцінки результатів амбулаторного ЕКГ проведено аналіз тривалості інтервалу QT, коригованого інтервалу QT (QTc) та dQT та dQTc у пацієнтів груп обстеження.

При проведенні аналізу АМЕКГ використано добові, денні та нічні показники інтервалу QT та QTc шляхом порівняння середніх, максимальних, мінімальних показників, дисперсії та питомої ваги вище норми за добу подовженого інтервалу QTc.

За класифікований укорочений приймали інтервал QTc < 320 мс, нормальний > 320 мс та < 430 мс для пацієнтів чоловічої статі, та < 450 мс, для пацієнтів жіночої статі, класифікований подовжений вважався інтервал QTc > 430 мс та > 450 мс, в залежності від статі пацієнта [6].

Для аналізу дисперсії інтервалу QT (dQT), яка відображає неоднорідність шлуночкової реполяризації міокарда, визначалась різниця між найбільшим і найменшим значеннями інтервалу QT у 12 стандартних відведеннях ЕКГ, дисперсія коригованого інтервалу QT (dQTc) обчислювалася за формулою визначення dQT до коригованих інтервалів QT. При використанні автоматичного методу обробки ЕКГ критерієм верхньої межі нормального значення dQT вважалось 50 мс. Порогове значення 50 мс, за даними D. Dabur і співавторів (1996), є предиктором раптової серцевої смерті (РСС).

Для оцінки показників ДМАТ використані середні величини систолічного, діастолічного, пульсового АТ, пульсу за день і ніч, а також показники варіабельності (Var) 1, 2, 3 для САТ, ДАТ – добові, денні, нічні.

Показник варіабельності АТ визначався як стандартне відхилення коливань АТ впродовж доби від його середнього рівня. Вважають, що варіабельність АТ може відображати зміни кровопостачання життєво важливих органів і бути самостійним

предиктором ризику розвитку різноманітних ускладнень АГ [17].

Зазначені показники отримано в умовах реальної життєдіяльності і тому вищі за величини клінічного АТ одного або декількох усереднених вимірів.

Середні значення САТ, ДАТ, середнього пульсового АТ та середнього пульсу визначалися як середньоарифметичні значення АТ. В якості нормального рівня середньоденного тиску приймався тиск $< 135/85$ мм рт. ст., середньонічного $< 120/70$ мм рт. ст. Підвищеним вважався АТ більше 140/90 мм рт. ст. та 125/75 мм рт. ст. в денний та нічний час, відповідно [6, 12].

За нормальний рівень середнього пульсового АТ вважався тиск < 46 мм рт. ст., за підвищений ≥ 53 мм рт. ст. [4, 5, 13]. За нормальні величини середньої ЧСС в активний період доби бралися 75–85 ударів за хвилину, під час сну 55–65 уд. за хвилину, тахікардією вважалася ЧСС > 90 уд. хв., брадикардією < 40 уд. хв. [6, 16].

Для проведення аналізу залежності тривалості інтервалу QTc від рівня офісного АТ пацієнти були розподілені на 5 груп за рівнем офісного АТ: 1 група (56 осіб) – нормальний та високий нормальний АТ на тлі АГТ, 2 група (39) – АГ 1-го ступеня, 3 група (22) – АГ 2-го ступеня, 4 група (7) – АГ 3-го ступеня, 5 група (23) – без АГ.

Використовувався інтервал QT та інтервал QTc, коригований за формулою Базетта [11], із застосуванням комбінованого холтеровського монітору ЕКГ та АТ – «Кардіосенс АТ», Україна, ХАІ. Розрахунок показників проводився за допомогою програми «КардіоСенс».

При проведенні статистичного аналізу даних використовувалися наступні показники: \bar{x} – середнє значення та s – стандартне відхилення, p – рівень статистичної значущості. Порівняння показників, що вивчалися у пацієнтів в групах спостереження, проводили наступними методами: дискримінантного аналізу, методом головних компонент, процедури множинної регресії. Для визначення статистично значимих різниць кількісних показників VAR1 САТ у виділених групах був використаний непарний t-критерій Ст'юдента для незалежних змінних. Статистично достовірними данні приймалися при рівні

значимості $p < 0,05$. Розрахунки виконувалися за допомогою програми IBMSPSSStatistics 20.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні комбінованого холтеровського моніторування ЕКГ та АТ зафіксовано 78 показників.

Дискримінантний аналіз показав, що статистичну значущість серед вимірюваних 78 показників мають тільки 10 показників:

1) 4 показника для QT (QTc) – dQT нічна, максимальний QTc добовий, мінімальний QT нічний, мінімальний QTc нічний;

2) 6 показників для АТ – середні САТ, ДАТ та пульсовий АТ нічні, Вар 1 САТ добова, Вар 1 САТ денна, Вар 3 САТ денна.

В таблиці 1 представлена залежність тривалості інтервалу QTc ЕКГ від рівня АТ.

Таблиця 1

Залежність тривалості інтервалу QTc ЕКГ від рівня АТ

	Група 1 нормальний АТ на тлі АГТ (n = 56)		Група 2 АГ І ступеня (n = 39)		Група 3 АГ ІІ ступеня (n = 22)		Група 4 АГ ІІІ ступеня (n = 7)		Група 5 Без АГ (n = 23)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
QT, мс	372	21,9	367	24,8	371	25,2	377	21,2	361	26,4
QTc, мс	395	22,7	401	26,0	395	24,4	413	14,8	394	17,0
dQT, мс	31	11,9	33	11,0	33	12,5	29	13,2	29	12,4
dQTc, мс	33	3,4	36	12	35	14,6	32	14,1	32	13,6

x – середнє арифметичне; s – стандартне відхилення; QTc – коригований QT; dQT, dQTc – дисперсія інтервалу QT

При аналізі інтервалу QT ЕКГ найбільший показник тривалості інтервалу QT та QTc, встановлений в 4 групі, у пацієнтів з ІІІ ступенем АГ, а найменший, в межах норми в 5 групі, групі порівняння, але статистично значимої закономірності між показниками у пацієнтів груп спостереження не встановлено.

Показники дисперсії dQT та dQTc ЕКГ були ідентичні в 4 та 5 групах та є

найменшими, в порівнянні аналогічними показниками у хворих інших груп.

Жоден з показників, отриманих при стандартному ЕКГ, не був статистично значущим.

Аналіз отриманих 10 показників отриманих при АМ ЕКГ та ДМ АТ методом головних компонент, показав, що:

1. Для пояснення 85,4 коваріації 4 показників QT (QTc) досить тільки 2-х факторів (див. Рис. 1).

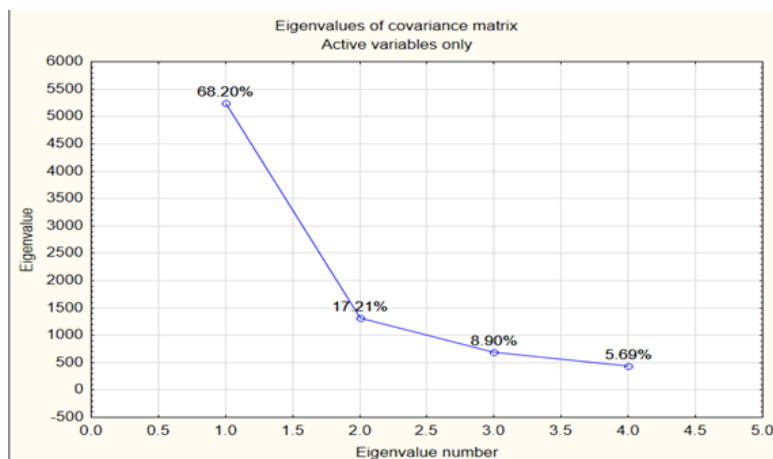


Рис. 1. Власні значення коваріаційної матриці показників QT (QTc)

2. Для пояснення 95,5% коваріації 6 показників АТ досить тільки 2-х факторів (див. Рис. 2).

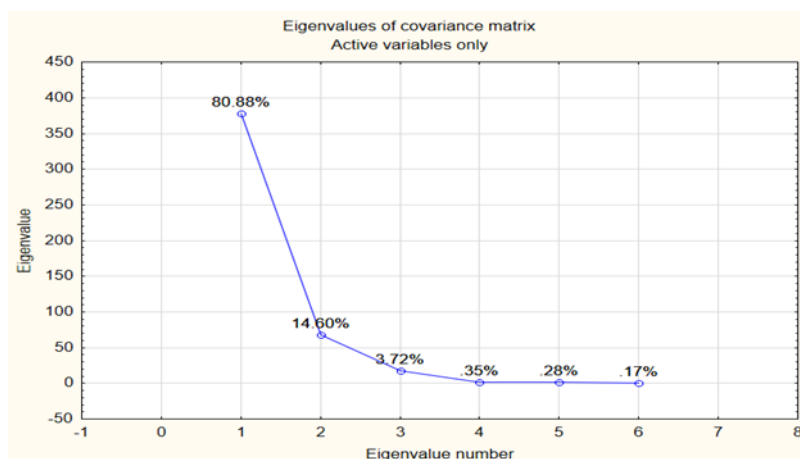


Рис. 2. Власні значення коваріаційної матриці показників АТ

За допомогою процедури множинної регресії встановлено зв'язок між вказаними показниками QT (QTc) і АТ. Статистично значущими виявляються тільки два показника, а саме, – мінімальний QT нічний і мінімальний QTc нічний, які на рівні $p < 0,05$ і зі стандартною помилкою менше 5 % можуть бути передбачені на підставі величини Вар 1 САТ добовий за формулою:

$$QT (QTc) = 2,27 * (\text{Вар 1 САТ добовий}) + 380,8$$

Оскільки коефіцієнт Вар 1 САТ добовий позитивний, то його збільшення призводить до подовження мінімального інтервалу QTc нічного при незмінному мінімальному інтервалу QT нічному. В таблицях 2 і 3 представлені результати отриманих даних, в тому числі і 10 показників, які мали статистичну значущість.

Таблиця 2

Залежність тривалості інтервалу QTc від рівня АТ

	Група 1 нормальний АТ на тлі АГТ (n = 56)		Група 2 АГ І ступеня (n = 39)		Група 3 АГ ІІ ступеня (n = 22)		Група 4 АГ ІІІ ступеня (n = 7)		Група 5 без АГ (n = 23)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Добовий QTc max, мс	504	32,3	498	29,8	513	28	487	33,2	502	35,9
Нічний QT min, мс	349	36,6	343	32,5	345	30,1	337	29,7	357	30,3
Нічний QTc min, мс	377*	33,3	377	28	376	28,1	403*	45,5	379	21,3
Нічна dQT, мс	105	59,5	103	43,5	111	49,8	107	50,8	128	122,4
Добова dQTc, мс	159	62,2	157	52,5	165	55,4	153	82,1	165	61,7
Денна dQTc, мс	148	54,5	152	48,7	158	58,3	145	75,1	152	55,9
Середньодобовий QTc, мс	415	22,4	409	49,7	421	26,8	430	17,5	412	14,3
Середньоденний QTc, мс	416	17,7	417	19,0	416	32,0	427	16,4	413	14,4
Середньонічний QTc, мс	417	21,1	414	24,4	422	32,7	435	23,7	410	16,6
QTc, мс, ЕКГ	395	22,7	401	26,0	395	24,4	413	14,8	394	17,0
Питома вага QTc вище норми добове, %	8	14,2	10	16,0	17	26,0	21	30,6	4	6,4
Питома вага QTc вище норми денне, %	8	2,0	10	16,2	16	26	18	29,1	4	5,7
Питома вага QTc вище норми нічне, %	8	21,1	9	23,0	18	30,1	27	38,3	1	2,4

x – середнє арифметичне; s – стандартне відхилення; QTc – коригований QT, ΔQTc – дисперсія коригованого інтервалу QT при ДМАТ, dQTc – дисперсія коригованого QT ЕКГ, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ДМАТ – добуве моніторування артеріального тиску

* $p < 0,05$ при порівнянні між собою 1 та 4 груп, непарний критерій Ст'юдента

Згідно з проведеним статистичним аналізом встановлена статистична значуща регресійна залежність показників тривалості мінімального інтервалу QT та QTc нічних від ступеню АГ в 1 і 4 групах на рівні $p < 0,05$, що було виявлено на підставі t-тесту Ст'юдента для незалежних змінних.

При порівнянні середньодобових, середньоденних та середньонічних інтервалів QTc при холтеровському моніторингу ЕКГ та інтервалу QTc, при амбулаторному ЕКГ, зберігається однакова закономірність: найбільший показник

відмічається в групі 4 (АГ 3 ступеню), найменший в 5 групі (група порівняння), але статистично значима достовірність відсутня.

При порівнянні показника дисперсії інтервалу QTc при АМЕКГ статистичної закономірності не виявлено.

Встановлено що із збільшенням ступеню АГ збільшується рівень питомої ваги інтервалу QTc вище норми: максимальний зареєстрований в 4 групі (АГ III ступеню), а мінімальний в 5 групі (група без АГ), але статистичної достовірності не отримано.

Таблиця 3

Залежність середніх показників САТ, ДАТ та варіабельності САТ від рівня АТ

	Група 1 Нормальний АТ на тлі АГТ (n = 56)		Група 2 АГ I ступеня (n = 39)		Група 3 АГ II ступеня (n = 22)		Група 4 АГ III ступеня (n = 7)		Група 5 Без АГ (n = 23)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Середній САТ нічний	117*	10,8	126	14,7	132	14,6	142*	22,6	109	13,1
Середній ДАТ нічний	67*	8,4	71	9,3	72	6,7	81*	13,4	64	6,5
Середній пульсовий АТ нічний	51*	7,6	55	9,3	59	12,8	65*	8,1	45	8,5
ВАР 1 САТ добове	13,5*	2,5	15,3	2,8	16,4	2,6	18,0*	1,7	12,4	2,2
ВАР 1 САТ денне	13,1*	2,9	13,9	2,7	15,2	2,6	17,9*	1,8	11,9	2,1
ВАР 3 САТ денне	12,4*	2,7	13,2	2,4	14,3	2,7	15,9*	2,4	11,4	1,9

x – середнє арифметичне; *s* – стандартне відхилення; QTc – коригований інтервал QT, САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску
* $p < 0,05$ при порівнянні між собою 1 та 4 груп, непарний критерій Ст'юдента

Зі збільшенням ступеня АТ збільшуються середні нічні показники САТ, ДАТ та пульсового АТ при ДМАТ.

Також, при збільшенні ступеня АТ зареєстровано збільшення ВАР 1 добового, денного та ВАР 3 САТ денного.

Відзначимо, що Вар 1 САТ добова достовірно різні в 1 і 4 групах на рівні $p < 0,05$, що було встановлено на підставі t-тесту Ст'юдента для незалежних змінних.

Не отримано переконливих даних, на користь версії взаємозв'язку залежності інтервалу QT (QTc) від ступеня АТ, але має сенс подальшого вивчення його залежності від ступеня ураження органів – мішеней у пацієнтів з АГ.

ВИСНОВКИ

1. Рівень інтервалу QTc на ЕКГ у 12 відведень не відрізнявся достовірно у хворих з різним ступенем АГ.

2. Виявлено достовірне збільшення нічного інтервалу QTc min в групі хворих АГ з 3 ступенем за даними моніторування ЕКГ за Холтером.

3. Встановлена статистична значуща регресійна залежність показників мінімального інтервалу QT нічного і мінімального інтервалу QTc нічного від добового рівня Вар 1 САТ, що вказує на пряму залежність показників інтервалу QT та QTc від рівня АТ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Перспективним у подальшому дослідженні вважаємо вивчення залежності

тривалості інтервалу QT (QTc) від ступеня ураження органів – мішеней у пацієнтів з АГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chow C. K., Teo K. K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310 (9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
2. Сиренко Ю. Н. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск. Киев: Четверта хвиля; 2009. 159 с.
3. Blacher J., Evans A., Arveiler D. et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J. Hum Hypertens*. 2010; 24 (1): 19–26. DOI: 10.1038/jhh.2009.34
4. Dolan E., Stanton A. V., Thom S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2008; 27: 876–885.
5. Яблучанский Н. И., Мартыненко А. В., Мартимьянова Л. А.. Амбулаторная электрокардиография. Серия: для настоящих врачей. Х.: ХНУ имени В. Н. Каразина; 2015; 113 с.
6. Breidthardt T., Christ M., Matti M., et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*. 2007; 93 (9): 1093–1097. DOI: 10.1136/hrt.2006.102319
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Сиренко Ю. Н.. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии Донецк: Издатель Заславский А. Ю. 2011: 288 с.
9. Gao C., Yang D. Electrical inhomogeneity in left ventricular hypertrophy. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 69 (3): 399–404. DOI: 10.1007/s12013-014-9850-6
10. Dimopoulos S., Nicosia F., Donati P. et al. QT dispersion and left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive and normotensive patients. *Angiology*. 2008; 59 (5): 605–612. DOI: 10.1177/0003319707310276
11. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. 4-е издание. М.: ИД т «МЕДПРАКТИКА-М»; 2017: 504 с.
12. Al-Khatib S. M., Stevenson W. G., Ackerman M. J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2; 72 (14): 1760]. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (14): e91–e220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054
13. Antzelevitch C., Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006; 259 (1): 48–58. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01587
14. Zareba W., Cygankiewicz I. Long QT syndrome and short QT syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51 (3): 264–278. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.10.006
15. Целік Н. Є., Шмідт О. Ю., Мартиненко О. В., Яблучанський М. І. Розподіл тривалості інтервалу QTc за даними амбулаторного моніторингу ЕКГ у хворих з гіпертонічною хворобою в залежності від клінічних проявів. *Вісник Харківського університету імені В. Н. Каразіна, Серія «Медицина»*. 2017; 33: 34–39 с.
16. Диагностика та лікування екстрасистолії та парасистолії. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. Київ. 2012: 20–21 с.
17. Mezue K., Goyal A., Pressman G. S., Matthew R., Horrow J. C., Rangaswami J. Blood pressure variability predicts adverse events and cardiovascular outcomes in SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20 (9): 1247–1252. DOI: 10.1111/jch.13346. Epub 2018 Jul 9

REFERENCES

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013. 184182
2. Sirenko YuN. Arterialnaya gipertenziya i serdechno-sosudistyy risk. Kiyev: Chetvertaya volna; 2009. 159 s.
3. Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (1): 19–26. DOI: 10.1038/jhh.2009.34
4. Dolan E, Stanton AV, Thom S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2008; 27: 876–885.
5. Yabluchanskyi NI, Martynenko AV, Martymianova LA. Ambulatornaia elektrokardiyohrafiya. Seryia: dlia nastoiashchykh vrachei. – Kh.: – KhNU imeni. V. N. Karazyna, 2015; 113.
6. Breidthardt T, Christ M, Matti M, et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*. 2007; 93 (9): 1093–1097. DOI: 10.1136/hrt.2006.102319
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Sirenko YuN. Gipertonicheskaya bolezn' i arterial'nyye gipertenzii Donetsk: Izdatel' Zaslavskiy AYU. 2011: 288 s.
9. Gao C, Yang D. Electrical inhomogeneity in left ventricular hypertrophy. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 69 (3): 399–404. DOI: 10.1007/s12013-014-9850-6
10. Dimopoulos S, Nicosia F, Donati P, et al. QT dispersion and left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive and normotensive patients. *Angiology*. 2008; 59 (5): 605–612. DOI: 10.1177/0003319707310276
11. Makarov LM. Kholterovskoye monitorirovaniye. 4-ye izdaniye. M.: ID t «MEDPRAKTIKA-M»; 2017: 504 s.
12. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2; 72 (14): 1760]. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (14): 91–220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054
13. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006; 259 (1): 48–58. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01587
14. Zareba W, Cygankiewicz I. Long QT syndrome and short QT syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51 (3): 264–278. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.10.006
15. Tselik NE, Shmidt OY, Martinenko OV, Yabluchanskyi MI. Distribution of QT duration according to ambulatory ECG monitoring data in patients with hypertension depending on clinical manifestations. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series «Medicine»*. 2018; 35: 66–71. DOI: 10.26565/2313-6693-2018-35-10
16. Diahnostyka ta likuvannya ekstrasystoliyi ta parasystoliyi. Rekomendatsiyi Robochoyi hrupy z porushen rytmu sertsya Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny. Kyiv. 2012: 20–21 s.
17. Mezue K, Goyal A, Pressman GS, Matthew R, Horrow JC, Rangaswami J. Blood pressure variability predicts adverse events and cardiovascular outcomes in SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20 (9): 1247–1252. DOI: 10.1111/jch.13346. Epub 2018 Jul 9

DEPENDENCE OF QT (QTc) INTERVAL DURATION ON THE BLOOD PRESSURE LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Tselik N. E., Martynenko O. V., Bilchenko O. V.

Introduction. Arterial hypertension is associated with electric instability of the myocardium and the development of fatal ventricular arrhythmias. One of the main causes for the electric instability of the myocardium is the in homogeneity of the ventricular repolarization processes, which can be estimated by studying QT interval duration and dispersion.

Objectives. To study the dependence of QT interval (QTc) duration on the level of blood pressure in patients with arterial hypertension using a standard ECG recording and an ambulatory ECG monitoring.

Materials and methods. Were examined 147 patients, 124 of which with arterial hypertension and 23 without arterial hypertension. Patients were divided into 5 groups according to their blood pressure level: group 1 – normal or elevated blood pressure on a background of antihypertensive therapy: 56 patients (38.1 %), group 2 – grade 1 hypertension: 39 patients (26, 5 %), group 3 – grade 2 hypertension: 22 patients (15 %), group 4 – grade 3 hypertension: 7 patients (4.8 %), the fifth group – normal or elevated pressure: 23 patients, which is 15.6 % (comparison group, without arterial hypertension). The study of the dependence of QT interval (QTc) duration on the level of BP was carried out according to the analysis of the data of standard ECG, ECG Holter monitoring and 24-hour blood pressure monitoring.

Results. A statistically significant regression dependence of the duration of minimal nocturnal QT intervals and corrected QTc on the stage of arterial hypertension in groups 1 and 4 with $p < 0.05$ was established on the basis of Student's t-test for independent samples.

Conclusions. There was a statistically significant regression dependence of the minimum QT interval at night and the minimum corrected interval QTc at night on the daily level of variability 1 of systolic blood pressure, which indicates a direct dependence of the QT interval and QTc on blood pressure.

KEY WORDS: arterial hypertension, prolonged QT interval (QTc), ambulatory ECG monitoring, ambulatory blood pressure monitoring, QT dispersion (QTc), blood pressure variability

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tselik Natalia, Assistant of Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Department of Internal Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022, e-mail: n.tselik@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6658-8359>

Martynenko Alexander, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Bilchenko Oleksander, MD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Square, Kharkiv, Ukraine, 61022. e-mail: ternef@med.edu.ua. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

ЗАВИСИМОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИНТЕРВАЛА QT (QTc), ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Целик Н. Е., Мартыненко А. В., Бильченко А. В.

Актуальность. Артериальная гипертензия связана с электрической нестабильностью миокарда и развитием фатальных желудочковых аритмий. Одной из основных причин электрической нестабильности миокарда является негомогенность процессов реполяризации в желудочках, которую можно оценить путем изучения продолжительности и дисперсии интервала QT.

Цель. Изучение зависимости продолжительности интервала QT (QTc) от уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией при стандартном ЭКГ и амбулаторном ЭКГ.

Материалы и методы. Обследовано 147 пациентов, из которых 124 человека с артериальной гипертензией, 23 – без артериальной гипертензии. В соответствии с уровнем артериального давления пациенты были разделены на 5 групп: 1-я группа – нормальное или высокое нормальное артериальное давление на фоне антигипертензивной терапии – 56 пациентов (38,1 %), 2 группа – 1-я степень артериальной гипертензии – 39 пациентов (26,5 %), 3-я группа – 2-я степень – 22 пациента (15 %), 4 группа – 3-я степень – 7 пациентов (4,8 %), 5-я группа – нормальное или высокое нормальное артериальное давление – 23 пациента, что составляет 15,6 % (группа сравнения, без артериальной гипертензии). Зависимость продолжительности интервала QT (QTc) от уровня артериального давления определялась по результатам анализа показателей стандартного и холтеровского мониторирования электрокардиографических обследований, а также суточного мониторирования артериального давления.

Результаты. Установлена статистически значимая регрессионная зависимость показателей продолжительности минимальных ночных интервалов QT и скорректированного QTc от степени артериальной гипертензии в 1 и 4 группах на уровне $p < 0,05$, что было выявлено на основании t-теста Стьюдента для независимых переменных.

Выводы. Установлена статистически значимая регрессионная зависимость показателей минимального интервала QT ночного и минимального скорректированного интервала QTc ночного от суточного уровня вариабельности 1 систолического артериального давления, что указывает на прямую зависимость показателей интервала QT и QTc от уровня артериального давления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, удлинённый интервал QT (QTc), амбулаторное мониторирование электрокардиографического обследования, суточное мониторирование артериального давления, дисперсия QT (QTc), вариабельность артериального

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Целик Наталья Евгеньевна, ассистент кафедры внутренней медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, 61022, Украина, e-mail: n.tselik@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6658-8359>

Мартыненко Александр Витальевич, д.ф-м.н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, 61022, Украина, e-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

Бильченко Александр Викторович, д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, 61022, Украина, пер. Балакирева, 5, Харків, Украина, 61103, e-mail: ternef@med.edu.ua. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3313-2547>

РІВЕНЬ КОМПЛАЄНТНОСТІ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Цюра О. М., Шевченко Н. С., Хаджинова Ю. В., Емедже О. Г., Іджех Н. І. Лугова К. О., Левчук Л. П.

Вступ. В сучасних технологіях лікування значне місце займає питання взаємодії лікаря і пацієнта.

Мета: визначення рівня комплаєнтності у дітей з хронічною патологією.

Матеріали та методи. Обстежено 87 дітей віком від 6 до 17 років, серед яких 32 дитини мали ідіопатичний ювенільний артрит (ЮІА), 30 дітей – цукровий діабет 1 типу (ЦД1) та 25 умовно здорових дітей склали контрольну групу. Усім дітям проведено анкетування з використанням опитувальників «Рівень комплаєнтності» для дітей з хронічною патологією або здорових.

Результати. Вивчення особливостей комплаєнтності у пацієнтів з ПЮА показало, що переважна більшість (84,4 %) дітей мала високу комплаєнтність до лікування, яка зустрічалась значно частіше, ніж у дітей із ЦД ($p < 0,01$) та контрольної групи ($p < 0,01$). Для половини дітей із ЦД1 також був характерний високий рівень загальної комплаєнтності. Дітям цієї групи властива невизначена соціальна позиція, вони діють по ситуації. Типовим проявом є емоційна нестійкість. Вивчення рівня комплаєнтності у дітей контрольної групи виявив найнижчі показники загальної прихильності до дій лікаря.

Висновки: 1. пацієнти з хронічною патологією мають більш високий рівень комплаєнтності ніж пацієнти контрольної групи, що свідчить про значний вплив на життя дитини наявності хронічного захворювання; 2. рівень комплаєнтності відрізняється при різних хронічних станах, що може залежати від особливостей суб'єктивних відчуттів та медичних маніпуляцій; 3. пацієнти жіночої статі мають вищий рівень прихильності до лікування, що диктує необхідність враховувати стать дитини у щоденній роботі лікарів, приділяти більше уваги ретельному спілкуванню з хлопчиками.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: комплаєнтність, діти, цукровий діабет, ювенільний ідіопатичний артрит

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Цюра Оксана Миколаївна, к.мед.н, доцент кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, проспект Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: cyura@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8245-015X>

Шевченко Наталія Станіславівна, д. мед. н., завідувач кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, проспект Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153; провідний науковий співробітник відділення кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», проспект Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

Хаджинова Юлія Володимирівна, аспірант відділу кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», асистент кафедри педіатрії № 2, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, проспект Ювілейний 52-а, Харків, Україна, 61153. e-mail: yulcha2681@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2971>

Емедже Оджом Глорі, студент 6 курсу, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, проспект Ювілейний 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: jmy_simon@yahoo.com

Іджех Ндіді Іфеолува, студент 6 курсу, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, проспект Ювілейний 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: ijehndidi5@gmail.com

Лугова Катерина, аспірант ДУ «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», проспект Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

Левчук Людмила Петрівна, к.мед.н, завідувач ендокринологічного відділення ДУ «ІОЗДП НАМН», проспект Ювілейний, 52-а, Харків, Україна, 61153, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

ВСТУП

В сучасних технологіях лікування значне місце займає питання взаємодії лікаря і пацієнта. Поняття «комплаєнс» (від англ. Compliance – «згода, відповідність, виконання, дотримання»), «прихильність до

лікування» (adherence), а також noncompliance та nonadherence – не виконання, не дотримання, відображають одну з найважливіших проблем на шляху до поліпшення результатів лікування хворих як з гострою, так і з хронічною патологією [4]. Незважаючи на впровадження в практику

ефективних засобів лікування смертність при багатьох хронічних захворюваннях таких як: цукровий діабет, бронхіальна астма, ниркова недостатність, ревматичні та інфекційні захворювання залишається високою через ігнорування лікарських рекомендацій щодо прийому ліків і організації лікування [5]. Комплаєнтність лежить в основі успішної терапії більшості хронічних захворювань, які вимагають від пацієнта тривалої, іноді довічної, активної, усвідомленої та відповідальної участі в лікуванні. Ці рекомендації стосуються як прийому препаратів, так і зміни стилю життя (відсутність шкідливих звичок, правильне харчування, фізична активність і розпорядок дня дитини).

Термін «комплаєнтність» лікарі почали застосовувати з 1970-х рр. переважно під час обговорення питань терапії, але ця проблема ще старша. Так, відомою є цитата Гіппократа: «Лікар повинен знати, що пацієнти часто брешуть, коли говорять, що вони приймали ліки» [4].

Комплаєнтність включає в себе когнітивний (пізнавальний) і поведінковий компоненти, тобто її можна розглядати одночасно як відношення пацієнта до лікування і поведінку, обумовлену цим ставленням. Когнітивний компонент комплаєнтності, як відношення виражається в бажанні або намірі пацієнта дотримуватись рекомендацій, що стосуються його здоров'я – «згоду», а комплаєнтність, як поведінка характеризує реальне виконання цих рекомендацій в повсякденному житті – «дотримання». Ці 2 компоненти, безумовно, нерозривно пов'язані один з одним і не працюють окремо [1, 9].

На комплаєнтність впливає дуже велика кількість різних факторів, починаючи з віку, особливостей психологічного статусу пацієнта, його самопочуття і закінчуючи особливостями терапії, такими як складність схеми лікування, число призначених препаратів, кратність їх прийому і навіть зовнішній вигляд упаковки. Чим складніше режим дозування препарату, тим нижче комплаєнтність. Так, при збільшенні числа прийомів препарату на добу комплаєнтність знижується приблизно на 22 % з кожним збільшенням кратності прийому [3, 10].

Наслідки невиконання призначень зачіпають багато аспектів лікувального процесу і в педіатрії. Автори, що працюють

в цій галузі, сходяться на думці, що проблема комплаєнтності – міждисциплінарна: клінічна, соціально-психологічна, організаційна, економічна і етико-правова [4]. Перш за все, неточне дотримання лікарських рекомендацій створює додаткові ризики у вигляді пролонгації хвороби дитини, що призводить до зайвої тривалості лікування; зміни лікарських призначень або додаткових призначень і розвитку ускладнень. Деякі батьки самостійно зменшують або збільшують дозування ліків без консультації з лікарем, що може викликати токсичні ефекти. Недотримання правил прийому препаратів, особливо в дитячому віці, може привести до негативних наслідків через взаємодію ліків [2, 8]. Організаційні наслідки включають недоцільне використання ресурсів охорони здоров'я, збільшення витрат на лікування, ведуть до додаткових візитів до лікаря або госпіталізації, проблемам в адекватній оцінці якості медичної допомоги та іншим. Зазвичай, в такій ситуації пацієнти та їхні батьки втрачають віру в успіх лікування, і, як наслідок, міжособистісні взаємини в тріаді «лікар-пацієнт-законний представник дитини» ускладнюються, що ще більш негативно позначається на прихильності, тим самим замикаючи коло проблеми [12, 14].

Проблема низької комплаєнтності має значення не тільки для хворого, але і для суспільства (мається на увазі економічний аспект проблеми), що обумовлено високою вартістю лікарських препаратів, які пацієнт купує або отримує в рамках страхової медицини, але не приймає, а також вартістю додаткових госпіталізацій і іншими витратами, пов'язаними з низькою прихильністю до лікування [5, 15].

Дослідження науковцями когнітивного компоненту комплаєнтності підкреслюють, що причини його низького рівня є індивідуальними, дуже розрізняються при різних захворюваннях. Вони включають перш за все побоювання побічних ефектів ліків, небажання «приймати таблетки», невірну оцінку свого здоров'я, недостатню здатність до співпраці, незрозуміння лікарських рекомендацій і їх суперечливість, недостатню мотивацію, когнітивно-мнестичні порушення та багато інших чинників [10, 13].

У педіатричній практиці мають значення особливості сім'ї дитини, а саме: її соціальне і фінансове становище, медична грамотність, освіта, культура і, як наслідок, уявлення про здоров'я, упередження щодо лікування; когнітивні порушення і т. д. Велику роль відіграє рівень комплаєнтності батьків хворих дітей, який багато в чому залежить від внутрішньо сімейних взаємовідносин, особливостей розпорядку дня сім'ї, відносин членів сім'ї до дитини і його хвороби [11]. В даний час лікарю доводиться мати справу з «псевдограмотністю» населення, з більш незалежними рішеннями пацієнтів, що може відбитися на комплаєнтності, і потрібно вчитися використовувати можливості пацієнтів отримувати інформацію з інших джерел для поліпшення комплаєнтності [15]. Таким чином, недостатня і/або недостовірна обізнаність пацієнтів і їх батьків про захворювання стає одним з важливих предикторів низької комплаєнтності в педіатричній практиці.

Очевидно, що вплив різних чинників на формування комплаєнтності розкривається в їх взаємозв'язку. Жоден з них окремо не робить визначального впливу на прихильність до лікування. Незважаючи на очевидну теоретичну і практичну значимість вивчення даної проблематики, на сьогоднішній день дослідження в цій області нечисленні і фрагментарні, дослідження комплаєнса хворих з хронічними соматичними захворюваннями взагалі залишаються поодинокими.

МЕТА

Метою цього дослідження було визначення рівня комплаєнтності у дітей з хронічною патологією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 87 дітей віком від 6 до 17 років, серед яких 32 дитини мали ідіопатичний ювенільний артрит (ІЮІА) (1 група), 30 дітей – цукровий діабет 1 типу (ЦД1) (2 група) та 25 умовно здорових дітей склали контрольну групу (3 група). Обстеження дітей проводилось на кафедрі педіатрії № 2 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна на базі відділень кардіоревматології та ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Діти контрольної групи знаходились на обстеженні з приводу уточнення стану здоров'я для вирішення питань адаптації до фізичних навантажень або при наявності спадкової обтяженості щодо хронічних захворювань у сім'ях для призначення профілактичних заходів. Діагностика захворювань та лікувальні програми здійснювались згідно сучасним протоколам [6, 7]. Усім дітям проведено анкетування з використанням опитувальників «Рівень комплаєнтності» для дітей з хронічною патологією або здорових [1]. Ці анкети включають по 66 питань та представлені трьома складовими: соціальна комплаєнтність (прагнення відповідати призначенням лікаря, що обумовлене орієнтацією на соціальне схвалення), емоційна комплаєнтність (схильність до дотримання лікарських рекомендацій, яка зумовлена підвищеною вразливістю і чутливістю), поведінкова комплаєнтність (прагнення до точного дотримання лікарських рекомендацій, яке спрямоване на подолання хвороби, як перешкоди). Загальна комплаєнтність представлена сумою всіх трьох показників. Чим вище ці показники, тим сильніше, стійкіше і глибше комплаєнтність пацієнтам до лікувального процесу. На анкету діти відповідали спільно з батьками. Дослідження проводилось відповідно вимогам біоетики з дотриманням положень Гельсінської декларації. Всі статистичні аналізи проводили з використанням програми s/n SPSS 17 4a 180844250981. При порівнянні значень показників вірогідними вважались результати $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених дітей було $54 \pm 5,3 \%$ хлопчиків та $46 \pm 5,3 \%$ дівчаток, при розподілі їх на групи отримали, що хлопчиків було $46,8 \pm 8,8\%$, $60 \pm 8,9 \%$ та $56 \pm 9,9 \%$ відповідно в першій, другій та контрольній групі. Середній вік обстежених дітей склав $12,1 \pm 3,6$ років, по групах: перша – $12,1 \pm 3,4$ років; друга – $12,5 \pm 2,7$ років; третя – $11,6 \pm 3,5$ років.

Серед обстежених дітей з хронічною патологією рівень загальної комплаєнтності виявлявся як високий у $70,9 \pm 5,7 \%$ дітей (в контрольній групі – у $48 \pm 9,8 \%$ дітей), середній – у $27,5 \pm 5,6 \%$ пацієнтів (у $52 \pm 9,8 \%$ дітей контрольної групи),

низький – у $1,6 \pm 1,5$ % дітей (в контрольній групі не було виявлено). В структурі прихильності найбільшою виявилась емоційна складова, соціальна та поведінкова комплаєнтність були на середніх значеннях.

Вивчення особливостей комплаєнтності у пацієнтів з діагнозом ІЮА показало, що переважна більшість ($84,4 \pm 6,4$ %) дітей мала високу комплаєнтність до лікування, яка зустрічалась значно частіше, ніж у дітей із цукровим діабетом ($p < 0,01$) та групи контролю ($p < 0,002$) (табл. 1). Діти (та їх батьки) з цієї групи більшою мірою прагнуть вступати в довірчі відносини з лікарем, спиратися на його думку, бути залежними від нього, стурбовані враженням, яке вони справляють на оточуючих, зокрема

на лікаря, який сприймається ними як значима особа. У зв'язку з цим вони прагнуть беззаперечно виконувати його рекомендації. В структурі прихильності переважали показники емоційної і соціальної комплаєнтності, тобто для даної групи пацієнтів були характерними вразливість, імпульсивність, чутливість. Картина хвороби для них представлена таким чином, що якщо справа доходить до лікаря, то «це вже серйозно!». Діти з ІЮА готові сприяти процесу лікування, так як це набуває для них справжньої значимості. Для них переважно характерно прагнення вступати в довірчі відносини з лікарем, спиратися на його думку, бути залежним від нього.

Таблиця 1

Показники рівню комплаєнтності у обстежених дітей

Комплаєнтність		1 група (n = 32)	2 група (n = 30)	3 група (n = 25)	Достовірність відмінностей між групами
Вид	Рівень				
Соціальна комплаєнтність, %	Низький	-	-	$4,0 \pm 3,9$ %	
	Середній	$43,7 \pm 8,7$ %	$56,6 \pm 9,1$ %	$60,0 \pm 9,7$ %	$p > 0,05$
	Високий	$56,3 \pm 8,7$ %	$43,4 \pm 9,1$ %	$36,0 \pm 9,6$ %	$p > 0,05$
Емоційна комплаєнтність, %	Низький	-	$3,3 \pm 3,2$ %	-	
	Середній	$25,0 \pm 7,6$ %*	$50,0 \pm 9,1$ %**	$56,0 \pm 9,9$ %	$p < 0,01$
	Високий	$75,0 \pm 7,6$ %*	$46,7 \pm 9,1$ %	$44,0 \pm 9,9$ %	$p < 0,02$
Поведінкова комплаєнтність, %	Низький	-	-	$4,0 \pm 3,9$ %	
	Середній	$50,0 \pm 8,8$ %	$56,7 \pm 9,1$ %	$68,0 \pm 9,3$ %	$p > 0,05$
	Високий	$50,0 \pm 8,8$ %	$43,4 \pm 9,1$ %	$28,0 \pm 8,9$ %	$p > 0,05$
Загальна комплаєнтність, %	Низький	-	$3,3 \pm 3,2$ %	-	
	Середній	$15,6 \pm 6,4$ %*	$40,0 \pm 8,9$ %	$52,0 \pm 9,9$ %	$p < 0,01$
	Високий	$84,4 \pm 6,4$ %*	$56,7 \pm 9,1$ %	$48,0 \pm 9,9$ %	$p < 0,01$

* відмінності у порівнянні з групою контролю

** відмінності у порівнянні з 1-ю групою

Для пацієнтів з ІЮА був властивий середньо-високий або високий показник поведінкової комплаєнтності з рівною частотою, що свідчить про достатньо невизначену поведінкову позицію, вони розсудливі, обережні, розважливі, схильні до занепокоєння про майбутнє, інколи песимістично ставляться до результатів лікування, стримані в прояві емоцій, не завжди готові йти на ризик, пов'язаний з лікуванням їх захворювання, тому що не впевнені в позитивному результаті. Спільною рисою є впевненість в тому, що самотійно подолати хворобу вони не в змозі.

Для половини дітей із ЦД1 також був характерним високий рівень загальної комплаєнтності. Вони прагнуть вступати в довірчі відносини з лікарем, спиратися на його думку, бути залежним від нього, радяться з ним з приводу своїх сумнівів, що виникають в процесі лікування. Вони готові сприяти процесу лікування, який набуває для них справжньої значимості. Цю групу характеризує розуміння наявності хронічного захворювання і відповідальне ставлення до свого здоров'я. Але $40,0 \pm 8,9$ % дітей цієї групи мали середній рівень прихильності, який характеризувався схильністю до заклопотаності, зачепо-

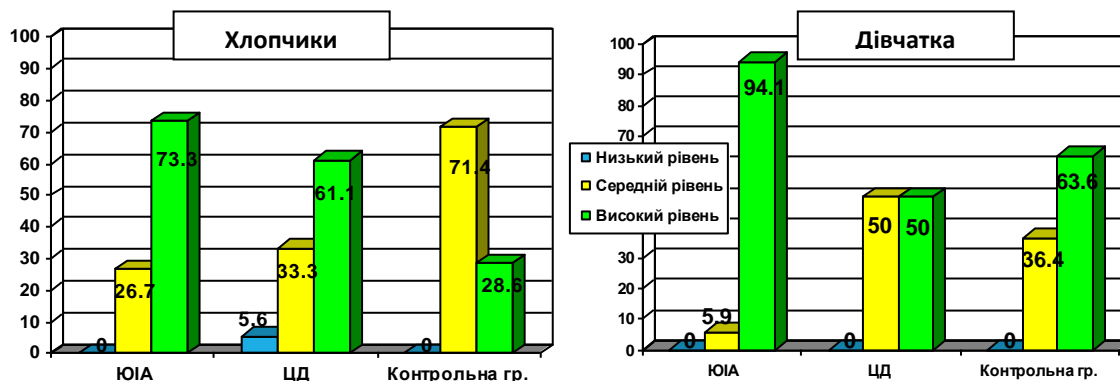
коєнням про майбутнє, песимістичним ставленням до результатів лікування, стриманістю в прояві емоцій. У таких пацієнтів рідко проявляється готовність йти на ризик, пов'язаний з лікуванням захворювання, при відсутності впевненості в його необхідності або ефективності. Тобто, з одного боку, діти інколи віддані лікуванню, а з іншого, схильні заперечувати його необхідність, що залежить від їх соціального оточення і особистої вигоди.

При оцінці структури комплаєнтності у пацієнтів з ЦДІ були виявлені середньо-виражені рівні усіх складових (таб. 1). Дітям цієї групи властива невизначена соціальна позиція, вони діють по ситуації. З одного боку вони віддані лікуванню, з іншого вони сумніваються в його ефективності та бояться наслідків. Типовим проявом є емоційна нестійкість. Вони не завжди готові йти на ризики, пов'язані з лікуванням захворювання, тому що не впевнені в

позитивному результаті, однак впевнені в тому, що самостійно подолати хворобу вони не в змозі. Діти не прагнуть точно дотримуватися режиму терапії, проте розуміють його необхідність.

Вивчення рівня комплаєнтності у дітей контрольної групи виявив найнижчі показники загальної прихильності до дій лікаря. Даний факт, можливо, обумовлюється відсутністю хронічного захворювання. Кожна складова відповідала середньому рівню. Саме у цих дітей зустрічались низькі показники соціального та поведінкового патернів, що свідчить про негативізм до процесу лікування, до медичних маніпуляцій.

При аналізі залежності рівня загальної комплаєнтності з урахуванням статі обстежених дітей (рис. 1) встановлено більший рівень комплаєнсу у дівчаток в усіх обстежених групах, особливо серед пацієнтів з цукровим діабетом ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$; ** $p > 0,1$

Рис. 1. Співвідношення рівня загальної комплаєнтності від статі обстежених дітей

Співставлення рівня комплаєнтності із тривалістю хвороби встановило достовірні розбіжності (рис. 2). Загальною характеристикою дітей із ЮІА було зберігання

високого рівня прихильності до лікування з його поступовим зменшенням лише після 5 року хвороби ($p < 0,05$).

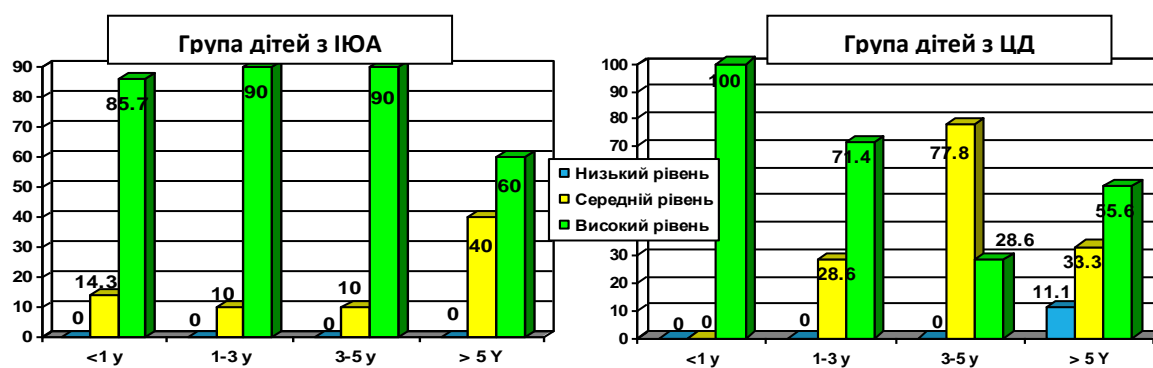


Рис. 2. Вплив тривалості захворювання на рівень загальної комплаєнтності у дітей. * $p < 0,05$;

Діти із ЦД на перших етапах хвороби також мали переважно високий рівень комплаєнтності до лікування, але вже на 1–3 роках прихильність до лікування значно зменшувалась ($p < 0,02$). На відміну від пацієнтів з ЮІА діти із ЦД демонстрували середній рівень прихильності, що достовірно відображено між групами дітей зі стажем захворювання 3–5 років ($p < 0,01$).

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з хронічною патологією мають більш високий рівень комплаєнтності, як загальної, так і за емоційною, поведінковою, соціально складовими, ніж пацієнти контрольної групи, що свідчить про значний вплив на життя дитини наявності хронічного захворювання.

2. Рівень комплаєнтності відрізняється при різних хронічних станах, що може залежати від особливостей суб'єктивних відчуттів та медичних маніпуляцій.

3. Пацієнти жіночої статі мають вищий рівень прихильності до лікування, що диктує необхідність враховувати стать дитини у щоденній роботі лікарів, приділяти більше уваги ретельному спілкуванню з хлопчиками.

Важливість знання лікарем рівня комплаєнсу у пацієнта з хронічним захворюванням, особливо дитячого віку, є безперечним для досягнення мети лікування. Слід враховувати, що комбіновані підходи в роботі з пацієнтами, особливо освітньо-поведінкові, як правило, будуть більш ефективними, ніж моноаспектні (чисто інформаційні). Освіта пацієнтів, поліпшення взаємовідносин (довіри) лікаря-пацієнта, оптимізація схеми лікування та схеми дозування із усвідомленням індивідуальних особливостей може значно підвищити ефективність багаторічних терапевтичних втручань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кадыров Р. В., Асриян О. Б., Ковальчук С. А. Опросник «Уровень комплаентности»: монография. Владивосток : Мор. гос. ун-т, 2014. 74 с.
2. Лазебник Л/ Б. Повышение комплаентности пациентов как одно из условий снижения антибиотикорезистентности и повышения эффективности антихеликобактерной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(II);72–76.
URL: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Povyshenie_komplaentnosti_pacientov_kak_odno_iz_usloviy_snizheniya_antibiotikorezistentnosti_i_povysheniya_effektivnosti_antihelikobakternoy_terapii (дата обращения: 03.09.2020)
3. Лисовская Е. Д. Факторы, влияющие на комплаентность стоматологических пациентов. Сибир. мед. обозрение. 2015: 6 ;92–96. DOI: 10.20333/25000136-2015-6-92-95
4. Микиртичан Г. Л., Каурова Т. В, Очкур О. К. Комплаентность как медико-социальная и этическая проблема педиатрии. Вопросы современной педиатрии. 2012: 11 (6); 5–10.
DOI: 10.15690/vsp.v11i6.485
5. Новикова И. А., Попов В. В. Комплаентность и качество жизни психосоматических больных. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2015: 6 (35). URL: <http://mprj.ru> (дата обращения: 02.09.2020)
6. Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит : Наказ МОЗ України № 832 від 22.10.2012.
URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12#Text> (дата звернення: 05.02.2020)
7. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Цукровий діабет 1 типу у дітей. Український журнал дитячої ендокринології. 2016;3;54–70.
URL: https://extranet.who.int/ncdccs/Data/UKR_D1_%D0%A6%D0%94%201.pdf (дата звернення: 20.09.2020)
8. Cataldo M. F., Ward E. M., Russo D. C., Riordan M., Bennett D. Compliance and correlated problem behavior in children: Effects of contingent and noncontingent reinforcement. Anal Intervent Devel. 1986: 6; 265–282. DOI: 10.1016/S0270-4684(86)80009-X
9. Dawood O. T., Ibrahim MIM, Palaian S. Medication compliance among children. World J. Pediatr. 2010: 6 (3); 200–202. DOI: 10.1007/s12519-010-0218-8
10. Doggrell S. A., Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. Int J Clin Pharm. 2014: 36 (3); 488–497. DOI: 10.1007/s11096-014-9929-6

11. Leijten P., Gardner F., Melendez-Torres G. J., Knerr W., Overbeek G. Parenting behaviors that shape child compliance: A multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13 (10); 1–15. DOI:10.1371/journal.pone.0204929
12. Lind T., Bernard K., Yarger H. A., Dozier M. Promoting Compliance in Children Referred to Child Protective Services: A Randomized Clinical Trial. *Child Dev*. 2020; 91 (2); 563–576. DOI:10.1111/cdev.13207
13. Miller V. A., Jawad A. F. Relationship of youth involvement in diabetes-related decisions to treatment adherence. *J Clin Psychol Med Settings*. 2014; 21 (2); 183–189. DOI: 10.1007/s10880-014-9388-1
14. Owen D. J., Slep A. M., Heyman R. E. The effect of praise, positive nonverbal response, reprimand, and negative nonverbal response on child compliance: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2012; 15 (4); 364–385. DOI:10.1007/s10567-012-0120-0
15. Timlin U., Hakko H., Riala K., Räsänen P., Kyngäs H. Adherence of 13–17 Year Old Adolescents to Medicinal and Non-pharmacological Treatment in Psychiatric Inpatient Care: Special Focus on Relative Clinical and Family Factors. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015; 46 (5); 725–735. DOI: 10.1007/s10578-014-0514-y

REFERENCES

1. Kadyirov RV, Asriyan OB, Kovalchuk SA. (2014). Compliance level questionnaire: monography. Vladivostok: Mor. gos. un-t. 74 p. [in Russian]
2. Lazebnik LB. (2018). Improving patient compliance as one of the conditions for reducing antibiotic resistance and increasing the effectiveness of anti-Helicobacter therapy [Internet]. *Russian Medical Inquiry*. 7(II): 72–6. Retrieved from: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Povyshenie_komplaentnosti_pacientov_kak_odno_iz_uslo_viy_snigheniya_antibiotikorezistentnosti_i_povysheniya_effektivnosti_antihelikobakternoy_terapii. [in Russian]
3. Lisovskaya ED. (2015). Factors Affecting Dental Patient Compliance. *Siberian Medical Review*. 6: 92–6. DOI:10.20333/25000136-2015-6-92-95. [in Russian]
4. Mikirtichan GL, Kaurova TV, Ochkur OK. (2012). Compliance as a medico-social and ethical problem of pediatrics. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. (Current pediatrics). 11 (6): 5–10. DOI: 10.15690/vsp.v11i6.485 [in Russian].
5. Novikova IA, Popov VV. (2015). Compliance and quality of life of psychosomatic patients [Internet]. *Medical psychology in Russia: electronic scientific journal*. 6 (35). Retrieved from: <http://mprj.ru>. [in Russian]
6. About the statement of the unified clinical protocol of medical care to children with juvenile arthritis: Order of the Ministry of Health of Ukraine № 832 dated 22.10.2012 [Internet]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0832282-12#Text>. [in Ukrainian]
7. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care Type 1 diabetes mellitus in children (2016) [Internet]. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 3: 54–70. Retrieved from: https://extranet.who.int/ncdcs/Data/UKR_D1_%D0%A6%D0%94%201.pdf. [in Ukrainian]
8. Cataldo MF, Ward EM, Russo DC, Riordan M, Bennett D. (1986). Compliance and correlated problem behavior in children: Effects of contingent and noncontingent reinforcement. *Anal Interven Devel*. 6: 265–282. DOI: 10.1016/S0270-4684(86)80009-X
9. Dawood OT, Ibrahim MIM, Palaian S. (2010). Medication compliance among children. *World J. Pediatr*. 2010; 6 (3): 200–2. DOI: 10.1007/s12519-010-0218-8
10. Doggrell SA, Warot S. (2014). The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm*. 36 (3): 488–97. DOI: 10.1007/s11096-014-9929-6
11. Leijten P, Gardner F, Melendez-Torres GJ, Knerr W, Overbeek G. (2018). Parenting behaviors that shape child compliance: A multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 13 (10): 1–15. DOI:10.1371/journal.pone.0204929
12. Lind T, Bernard K, Yarger HA, Dozier M. (2020). Promoting Compliance in Children Referred to Child Protective Services: A Randomized Clinical Trial. *Child Dev*. 91 (2): 563–76. DOI:10.1111/cdev.13207
13. Miller VA, Jawad AF. (2014). Relationship of youth involvement in diabetes-related decisions to treatment adherence. *J Clin Psychol Med Settings*. 21 (2): 183–9. DOI: 10.1007/s10880-014-9388-1
14. Owen DJ, Slep AM, Heyman RE. (2012). The effect of praise, positive nonverbal response, reprimand, and negative nonverbal response on child compliance: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 15 (4): 364–85. DOI:10.1007/s10567-012-0120-0

15. Timlin U, Hakko H, Riala K, Räsänen P, Kyngäs H. (2015). Adherence of 13–17 Year Old Adolescents to Medicinal and Non-pharmacological Treatment in Psychiatric Inpatient Care: Special Focus on Relative Clinical and Family Factors. *Child Psychiatry Hum Dev.* 46(5): 725–35. DOI:10.1007/s10578-014-0514-y

COMPLIANCE LEVEL IN CHILDREN WITH CHRONIC PATHOLOGY

Tsiura Oksana, Shevchenko Natalia, Khadzhynova Yuliia, Lugovaya Katerina, Emeje Ojoma Glory, Ijeh Ndidi Ifeoluwa, Levchuk Ludmila

Introduction. Current treatment technologies, a significant place is occupied by the issue of interaction between a doctor and a patient.

The aim of this study was to determine the level of compliance in children with chronic pathology.

Materials and methods. 87 children aged 6 to 17 years were examined, among whom 32 children had idiopathic juvenile arthritis (JIA), 30 children had type 1 diabetes mellitus (DM1) and 25 apparently healthy children made up the control group. All children were interviewed using the Compliance Level Questionnaires for children with chronic pathology or healthy children. All statistical analyzes were performed using the s/n SPSS 17 4a 180844250981.

Results. The study of compliance features in patients with JIA showed that the majority (84.4 %) of children had high compliance to treatment, which was much more common than in children with diabetes mellitus ($p < 0,01$) and control group ($p < 0,02$). Half of the children with DM1 also had a high level of general compliance. When assessing the structure of compliance in patients with diabetes, moderate levels of all components were found. Children of this group are characterized by an indefinite social position, they act according to the situation. Emotional instability is a typical manifestation. The study of the level of compliance in children of the control group revealed low indicators of general compliance to the doctor's actions. Each component corresponded to the average level. It was in these children that low indicators of social and behavioral patterns were found, which indicates a negativity towards the treatment process and medical manipulations.

Conclusions: 1. Patients with chronic pathology have a higher level of compliance than patients in the control group, which indicates a significant impact on the child's life of the presence of a chronic disease. 2. The level of compliance differs in various chronic diseases, may depend on the characteristics of subjective feelings and medical manipulations. 3. Female patients have a higher level of adherence to treatment, which dictates the need to take into account the gender of the child in the daily work of the doctor, and pay more attention to careful communication with boys.

KEY WORDS: compliance, children, diabetes mellitus, juvenile idiopathic arthritis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oksana Tsiura, Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Pediatrics № 2 of V. N. Karazin Kharkiv National University; Address: Yuvileinyi Avenue, 52-a, Kharkiv, Ukraine, 61153, e-mail: cyra@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8245-015X>

Nataliya Shevchenko, Head of Department of Pediatrics № 2 of V. N. Karazin Kharkiv National University; the leading researcher of the Department of Cardiorheumatology of SI «Institute of children and adolescences health care of National Academy of Medical Science». Address: Yuvileinyi Avenue, 52-a, Kharkiv, Ukraine, 61153; e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

Yuliia Khadzhynova, PhD student, Department of cardiorheumatology, Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine; Assistant professor Department of pediatrics № 2, V. N. Karazin Kharkiv National University; 52-a, Yuvileiny av., Kharkiv, Ukraine, 61153; e-mail: yulcha2681@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2971>

Emeje Ojoma Glory, a 6th year student at V. N. Karazin Kharkiv National University, Medicine school, e-mail: jmy_simon@yahoo.com

Ijeh Ndidi Ifeoluwa, a 6th year student at V. N. Karazin Kharkiv National University, Medicine school, e-mail: ijehndidi5@gmail.com

Lugovaya Katerina, PhD student, Department of cardiorheumatology, Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine; 52-a Yuvileiny Avenue, Kharkov, Ukraine, 61153, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

Lyudmila Levchuk, Candidate of Medical Sciences, Head of the Endocrinology Department of the «Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine», 52-a, Yuvileiny Avenue, Kharkov, Ukraine, 61153, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

УРОВЕНЬ КОМПЛАЕНТНОСТИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Цюра О. Н., Шевченко Н. С., Хаджинова Ю. В., Эмедже О. Г., Иджех Н. И. Луговая Е. А., Левчук Л. П.

Введение. В современных технологиях лечения значительное место занимает вопрос взаимодействия врача и пациента.

Целью исследования было определение уровня комплаентности у детей с хронической патологией.

Материалы и методы. Было обследовано 87 детей в возрасте от 6 до 17 лет, среди которых у 32 детей был идиопатический ювенильный артрит (ЮИА), у 30 детей – сахарный диабет 1 типа (СД1) и 25 условно здоровых детей составили контрольную группу. Всем детям проведено анкетирование с использованием опросников «Уровень комплаентности» для детей с хронической патологией или здоровых. Все статистические анализы проводили с использованием программы s/n SPSS 17 4a 180844250981.

Результаты. Изучение особенностей комплаентности у пациентов с диагнозом ЮИА показало, что подавляющее большинство (84,4 %) детей имело высокую комплаентность к лечению, которая встречалась значительно чаще, чем у детей с сахарным диабетом ($p < 0,01$) и группы контроля ($p < 0,02$). Для половины детей с СД 1 типа также был характерен высокий уровень общей комплаентности. При оценке структуры комплаентности у пациентов с СД были обнаружены средне-выраженные уровни всех составляющих. Детям этой группы свойственна неопределенная социальная позиция, они действуют по ситуации. Типичным проявлением является эмоциональная неустойчивость. Изучение уровня комплаентности у детей контрольной группы обнаружило низкие показатели общей приверженности к действиям врача. Каждая составляющая соответствовала среднему уровню. Именно у этих детей встречались низкие показатели социального и поведенческого паттернов, что свидетельствует о негативизме к процессу лечения, медицинским манипуляциям.

Выводы: 1. Пациенты с хронической патологией имеют более высокий уровень комплаентности чем пациенты контрольной группы, что свидетельствует о значительном влиянии на жизнь ребенка наличия хронического заболевания. 2. Уровень комплаентности отличается при различных хронических состояниях, может зависеть от особенностей субъективных ощущений и медицинских манипуляций. 3. Пациенты женского пола имеют более высокий уровень приверженности к лечению, что диктует необходимость учитывать пол ребенка в ежедневной работе врача, уделяя больше внимания тщательному общению с мальчиками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: комплаентность, дети, сахарный диабет, ювенильный идиопатический артрит

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цюра Оксана Николаевна, к.мед.н, доцент кафедры педиатрии № 2, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: syura@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8245-015X>

Шевченко Наталия Станиславовна, д.мед.н., заведующая кафедрой педиатрии № 2 Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153; ведущий научный сотрудник отделения кардиоревматологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>

Хаджинова Юлия Владимировна, аспирант отдела кардиоревматологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», ассистент кафедры педиатрии № 2, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, 61153, Украина; e-mail: yulcha2681@gmail.com; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2971>

Эмедже Оджома Глори, студент 6 курса, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, e-mail: jmy_simon@yahoo.com

Иджех Ниди Ифеолува, студент 6 курса, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, e-mail: ijehndidi5@gmail.com

Луговая Екатерина Александровна, аспирант ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

Левчук Людмила Петровна, к.мед.н, заведующая эндокринологического отделения ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», проспект Юбилейный, 52-а, Харьков, Украина, 61153, e-mail: iozdp@iozdp.org.ua

ПРОФІЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК З АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Вереснюк Н. С., Пирогова В. І.

Резюме. Збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком сучасної світової системи охорони здоров'я. Серед чинників порушень репродуктивного здоров'я вагоме місце посідають аномалії розвитку жіночих статевих органів. Дана патологія здебільшого діагностується з початком репродуктивних порушень у різні вікові періоди жінки, негативно впливаючи не лише на репродуктивну, але і на сексуальну функцію жінки, погіршуючи якість її життя.

Мета дослідження. Розробити заходи профілактики репродуктивних порушень у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів на основі оцінки клінічної маніфестації та частоти репродуктивних порушень.

Матеріали та методи. Проведена ретроспективна оцінка репродуктивних порушень у 84 пацієнток з верифікованим діагнозом аномалій розвитку жіночих статевих органів. Діагноз базувався на скаргах, анамнестичних даних, результатах об'єктивного обстеження, клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Контрольну групу склали 25 жінок без аномалій розвитку жіночих статевих органів.

Результати. Середній вік обстежених жінок склав $27,6 \pm 3,8$ років. Тривалість верифікації діагнозу аномалій розвитку жіночих статевих органів, від моменту першого звернення до гінеколога, займав в середньому $3,1 \pm 1,3$ років. Серед усіх аномалій розвитку органів жіночої репродуктивної системи 14,3 % склали так звані «обструктивні» аномалії, пов'язані з порушенням відтоку менструальної крові. Тому клінічна маніфестація у них була більш ранньою та виразнішою, порівняно з іншими пацієнтками і проявлялася перш за все важкою дисменореєю. Відхилення у віці настання менархе мало місце у 25 % пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів (OR = 8; 95 % CI 1,019 – 62,798). У 73,8 % жінок перші репродуктивні порушення починалися в пубертатному періоді. Дисменорея різного ступеня важкості зустрічалася у 69,1 % пацієнток (OR = 7,064; 95 % CI 2,527 – 19,744), з яких 70,6 % використовували медикаментозне лікування. Частка безпліддя серед жінок з аномаліями розвитку репродуктивної системи склала 19,1%, невиношування вагітності – 40,5 %. З'ясовано, що ризик невиношування вагітності у пацієнток з вродженою патологією жіночих статевих органів суттєво зростає (OR = 3,570; 95 % CI 1,125 – 11,325). У 34,5 % хворих було діагностовано генітальний ендометріоз (OR = 6,064; 95 % CI 1,335 – 27,540). У 21,4 % випадків аномалії розвитку жіночих статевих органів поєднувалися з вродженою патологією нирок.

Висновки. Превентивність та предиктивність репродуктивних порушень у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів повинна розпочинатись з пубертатного періоду дівчинки. Окрему групу ризику складають дівчатка з діагностованою внутрішньоутробно патологією розвитку нирок. Основою профілактики порушень репродуктивного здоров'я у жінок з аномаліями розвитку жіночої репродуктивної системи є вчасна верифікація вродженої патології та розробка персоналізованої системи заходів ведення пацієнтки. Результати наших досліджень та дані літератури свідчать про те, що верифікація діагнозу аномалій розвитку репродуктивних органів у жінок зазвичай розпочинається, коли пацієнтки мають втрати вагітності або звертаються з приводу безпліддя, тоді як дисменорея, порушення менструального циклу, що можуть мати місце вже у підлітковому віці, часто не насторожують і не стають підставою для виключення саме аномалій розвитку. Саме тому ми вважаємо, що скринінгове ультразвукове обстеження органів малого тазу за наявності вказаних розладів, доцільно проводити дівчаткам у пубертатному періоді, за потреби – з використанням 3D УЗД та/або МРТ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: репродуктивні порушення, аномалії розвитку статевих органів

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Вереснюк Наталія Сергіївна, к.мед.н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: veresniuk@ukr.net, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

Пирогова Віра Іванівна, д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,

ВСТУП

Збереження репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком сучасної світової системи охорони здоров'я, яка все ширше переходить з реактивної моделі медицини до медицини чотирьох «П»: персоналізація, превентивність, предиктивність і партисипативність. Дана модель передбачає попередження та запобігання розвитку патології, лікування не хвороби, а конкретної людини, що дасть змогу, зокрема, зменшити витрати на терапію хронічних захворювань, частка яких в США складає 75 % [1].

Серед чинників порушень репродуктивного здоров'я вагоме місце посідають аномалії розвитку жіночих статевих органів [2, 3, 4]. Дана патологія здебільшого діагностується з початком репродуктивних порушень у різні вікові періоди жінки, негативно впливаючи не лише на репродуктивну, але й на сексуальну функцію жінки, погіршуючи якість її життя [4, 5]. Клінічний перебіг аномалій розвитку жіночих статевих органів суттєво різниться залежно від типу анатомічних порушень: одні з них мають безсимптомний перебіг, інші – маніфестують, починаючи з пубертату, або ж проявляються у більш пізньому віці репродуктивними невдачами [6, 7, 8]. Проблема аномалій розвитку репродуктивної системи жінки полягає в тому, що справжня поширеність даної патології є більшою, ніж її первинна діагностика. Таким чином основним напрямком профілактики порушень репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів є вчасна верифікація діагнозу – до початку клінічних проявів.

Однією з існуючих проблем в діагностиці аномалій розвитку органів репродуктивної системи жінки є брак комунікації між фахівцями різних спеціальностей та відсутність використання ними уніфікованої термінології щодо даної патології, що створює труднощі в інтерпретації заключень та діагнозів. До того ж відсутнє єдине бачення щодо віку першого обстеження

дівчат-підлітків з метою раннього виявлення вродженої патології репродуктивної системи.

Порушення репродуктивного здоров'я у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів вимагають розробки комплексу організаційних заходів для їх своєчасної діагностики та профілактики ускладнень через розробку подальшого комплексу лікувально-реабілітаційних заходів.

МЕТА

Розробити заходи профілактики репродуктивних порушень у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів на основі оцінки клінічної маніфестації та частоти репродуктивних порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведена ретроспективна оцінка репродуктивних порушень у 84 пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів, які знаходились під спостереженням у КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр» з верифікованим діагнозом. Вік жінок коливався від 16 до 42 років. Діагноз базувався на скаргах, анамнестичних даних, результатах об'єктивного обстеження, клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. У роботі використовували класифікацію аномалій розвитку жіночих статевих органів, розробленою у 2013 році Європейським товариством репродукції людини та ембріології і Європейською асоціацією гінекологів-ендоскопістів (ESHRE/ESGE) [9, 10]. Контрольну групу склали 25 жінок без аномалій розвитку жіночих статевих органів.

Всім пацієнткам виконували гінекологічний огляд та ультразвукову діагностику (УЗД) органів малого тазу з вимірюванням трансабдомінального та трансвагінального датчика за стандартною методикою, визначали каріотип, концентрацію гонадотропних і статевих гормонів яєчників, проводили УЗД нирок та медико-генетичне консультування.

На 6–10-й день менструального циклу пацієнткам з безпліддям та не виношуванням вагітності в анамнезі виконували гістеросальпінгографію з використанням 76 % розчину урографіну. При оцінці гістеросальпінгограми аналізували внутрішній контур матки, інвагінацію її дна, форму та розміри рогів і кут між ними.

Додатково на апараті експертного класу в лютеїнову фазу менструального циклу пацієнткам основної групи виконували 3D ультразвукове сканування (GE Voluson E8 EXPERT, США) з використанням вагінального датчика RIC 5–9D з частотою 3,7–9,3 МГц. Розміри матки визначали в трьох площинах: сагітальній, поперечній та фронтальній площині. Для діагностики аномалій розвитку матки чутливість 3D УЗД складає 100 %, специфічність – 92,3 % [9].

В сумнівних випадках в другу фазу менструального циклу проводили магнітно-резонансну томографію (МРТ) органів малого тазу (GE Optima MR450w1.5T) без контрастування. Точність МРТ в діагностиці маткових аномалій наближається до 100 % [11].

Статистичну обробку даних досліджень проводили на персональному комп'ютері з

використанням програми STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Результати даних виражали як середнє (М) ± стандартне відхилення (SD). Для встановлення ризику репродуктивних порушень у пацієнток з аномаліями розвитку статевих органів розраховували відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал (CI).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав $27,6 \pm 3,8$ років. Процес діагностики аномалій розвитку жіночих статевих органів займав тривалий час (в середньому $3,1 \pm 1,3$ років), з моменту першого звернення пацієнтки до лікаря до остаточної верифікації діагнозу проходило від 6 місяців до 8 років (табл. 1). Причинами пізньої діагностики типу аномалій розвитку жіночих статевих органів були розбіжності діагнозів при проведенні двох вимірного УЗД та метросальпінгографії, пізніше проведення трансвагінального 3D УЗД та/або МРТ, які є найбільш чутливими методами в діагностиці аномалій розвитку репродуктивної системи.

Таблиця 1

Аномалії розвитку жіночих статевих органів у обстежених жінок

Вид аномалії розвитку жіночих статевих органів	Досліджувана група, (n = 84)
	абс., (%)
Перегородка матки часткова	46 (54,8)
Перегородка матки повна	5 (6,0)
Дворога матка	3 (3,6)
Дворога матка з перегородкою	2 (2,4)
Дисморфічна матка	4 (4,8)
Однорога матка з функціонуючим рудиментарним рогом	9 (10,7)
Однорога матка без рудиментарного рогу / з нефункціонуючим рудиментарним рогом	4 (4,8)
Подвоєна матка	4 (4,8)
Поєднана аномалія розвитку матки та піхви	3 (3,6)
Синдром Маєра-Рокитанського-Кюстнера-Хаузера	2 (2,4)
Синдром Сваєра (ХУ дизгенезія гонад)	2 (2,4)

Середній індекс маси тіла обстежених хворих становив $23,4 \pm 2,6$, загальний фізичний розвиток відповідав віковій нормі (табл. 2.). Однак слід зазначити, що у 10,7 % пацієнток ріст був вищим за 170 см, тому високорослі дівчата заслуговують на увагу щодо поглибленого обстеження з метою ранньої діагностики

порушень анатомічної будови статевих органів.

Початок статевого життя дорівнював в середньому $18,6 \pm 1,4$ років. Проте у пацієнток із синдромом Маєра-Рокитанського-Кюстнера-Хаузера статеве життя було відсутнє взагалі із-за неможливості його ведення через аплазію піхви.

Таблиця 2

Антропометричні дані досліджуваних пацієнток (M ± SD)

Антропометричний показник	Досліджувана група, (n = 84)
Вік, роки	27,6 ± 3,8
Ріст, м	1,64 ± 0,18
Вага, кг	59,7 ± 6,1
ІМТ, кг/м ²	23,4 ± 2,6
Окружність талії/обвід стегон	0,79 ± 0,09

Після остаточної верифікації діагнозу на основі даних трансвагінального 3D УЗД та/або МРТ ретроспективно оцінювали наявність, характер та ступінь порушень менструальної функції, починаючи з дитячого та підліткового віку.

Серед усіх аномалій розвитку жіночих статевих органів так звані «обструктивні» аномалії, пов'язані з порушенням відтоку менструальної крові, склали 14,3 %. Тому клінічна маніфестація у них була більш ранньою та виразнішою, порівняно з іншими пацієнтками і проявлялася перш за все важкою дисменореєю.

Середній вік менархе склав 13,7 ± 4,6 років, проте у 8 (9,5 %) жінок мала місце первинна аменорея і ще у 13 (15,5 %) – пізнє менархе (15 і більше років). Таким чином відхилення у віці настання менархе мало місце у 21 (25 %) пацієнтки. В той же час у контрольній групі лише у однієї пацієнтки було відмічено пізнє менархе – 15 років. Отже у пацієнток з аномаліями розвитку жіночих статевих органів шанси відхилення у віці настання менархе суттєво вищі, ніж у пацієнток контрольної

групи (OR = 8; 95 % CI 1,019 – 62,798). Однак у частини жінок з аномаліями розвитку статевих органів порушення репродуктивного здоров'я з'являються значно пізніше і проявляються безпліддям, невиношуванням вагітності, передчасними пологами тощо. Тому з метою ранньої діагностики аномалій розвитку репродуктивної системи та попередження негативних репродуктивних наслідків у пацієнток з даною патологією необхідні рекомендації щодо скринінгового обстеження дівчат-підлітків.

З анамнезу з'ясовано, що у 2 (2,4 %) жінок в період становлення менструальної функції мало місце оперативне втручання з приводу гематоколюпу.

Слід звернути увагу на те, що лише у 51,2 % пацієнток відхилень у тривалості менструації та менструального циклу не було, у решти обстежених жінок мали місце різного роду порушення регулярності менструального циклу, зокрема частка первинної та вторинної аменореї склала 13,1 % (табл. 3).

Таблиця 3

Менструальна функція обстежених жінок (n, %)

Характеристика менструального циклу	Досліджувана група, n = 84	Контрольна група, n = 25
	абс., (%)	абс., (%)
Регулярний менструальний цикл з періоду менархе	43 (50,8)	20 (80)
Регулярний менструальний цикл через 6 і більше місяців від менархе	22 (26,2)	5 (20,0)
Нерегулярний менструальний цикл	8 (9,5)	-
Первинна аменорея	7 (8,3)	-
Вторинна аменорея	4 (4,7)	-
Дисменорея	58 (69,1)	6 (24,0)
АМК (ювенільні маткові кровотечі)	5 (5,9)	1 (4,0)
АМК (в репродуктивному віці)	6 (7,1)	-
Міжменструальні кровотечі	11 (8,9)	2 (8,0)
Гіперполіменорея	9 (10,7)	-
Мізерні менструації	5 (5,9)	-
Поєднання різних порушень	62 (73,8)	-

Таким чином у пацієнок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів збільшуються шанси на порушення регулярності менструального циклу (OR = 3,019; 95 % CI 1,097 – 8,312).

Окрім порушення регулярності менструального циклу, у 13,1 % жінок в анамнезі зустрічалися аномальні маткові кровотечі.

З'ясовано, що у 73,8 % жінок репродуктивні порушення починалися ще в пубертатному періоді, в середньому у віці $15,2 \pm 2,6$ років.

Для більшості пацієнок (69,1 %) характерною була різного ступеня важкості дисменорея, яка починалася ще в підлітковому віці, і поступово прогресувала, спричиняючи порушення фізичної активності, впливала на шкільну, студентську та повсякденну успішність. Однак дисменорея як першопричина звернення до гінеколога була лише в 19,1 % випадків, решта пацієнок сприймали болючі менструації як нормальне явище. Виражена дисменорея частіше зустрічалася у пацієнок із «обструктивними» аномаліями розвитку жіночих статевих органів, що сприяло більш ранньому зверненню до лікаря та діагностиці вродженої патології. Дисменорея є одним із визначальних симптомів, характерних для аномалій розвитку жіночих статевих органів (OR = 7,064; 95 % CI 2,527 – 19,744).

З метою зменшення проявів дисменореї 70,6 % (41/58) хворих використовували спазмолітики, нестероїдні протизапальні, гомеопатичні препарати тощо, з них дом'язеві форми введення препаратів отримували 12,2 % пацієнок.

Проведений нами ретроспективний аналіз підтвердив дані літератури про негативний вплив аномалій розвитку матки на репродуктивний потенціал жінки. Так частка безпліддя серед обстежених жінок склала 19,1 %, невиношування вагітності – 40,5 %, саме ці проблеми були основними скаргами при зверненні пацієнок. Ризик невиношування вагітності у пацієнок з аномаліями розвитку репродуктивної системи суттєво зростає (OR = 3,570; 95 % CI 1,125 – 11,325).

Слід зазначити, що у жінок з аномаліями розвитку жіночих статевих

органів часто зустрічаються різні форми ендометріозу, в нашому дослідженні частка даної патології склала 34,5 %. Це може свідчити про те, що аномалії розвитку органів репродуктивної системи, є фактором ризику ендометріозу (OR = 6,064; 95 % CI 1,335 – 27,540).

При визначенні каріотипу у 2 пацієнок (із синдромом Сваєра) було діагностовано хромосомний набір 46XY, що стало підставою до видалення рудиментарних гонад з метою профілактики малігнізації, у решти пацієнок відхилень в каріотипі не було. У пацієнок з дизгенезією гонад гормональні обстеження суттєво відрізнялися від рівнів гормонів інших жінок з аномаліями розвитку статевих органів. Для них характерним було підвищення рівнів ФСГ, ЛГ та суттєве зниження антимюлерівського гормону, прогестерону та естрадіолу. У 10 (11,9 %) пацієнок було діагностовано функціональну гіперпролактинемію, ці жінки отримували каберголін по 0,25 мг двічі на тиждень.

Поєднання аномалій розвитку жіночих статевих органів з вродженою патологією нирок зустрічалось у 18 (21,4 %) жінок, при чому агенезія одної нирки склала третину випадків. У 8 пацієнок спочатку була діагностована вроджена патологія сечовидільної, а потім – репродуктивної системи. Однак на сучасному етапі розвитку медицини з широким впровадженням в практичну медицину ультразвукових апаратів експертного класу патологія розвитку нирок може легко діагностуватися внутрішньоутробно на відміну від аномалій розвитку жіночих статевих органів. Тому у випадках внутрішньоутробної діагностики агенезії одної нирки, подвоєння, дистопії нирки чи іншої патології розвитку нирок у плідів жіночої статі доцільно формувати групу ризику по аномаліях розвитку репродуктивних органів.

ВИСНОВКИ

1. Превентивність та предиктивність репродуктивних порушень у пацієнок з аномаліями розвитку жіночих статевих органів повинна розпочинатись з пубертатного періоду дівчинки. Окрему групу ризику складають дівчатка з

пренатально діагностованою патологією розвитку нирок.

2. Основою профілактики порушень репродуктивного здоров'я у жінок з аномаліями розвитку жіночої репродуктивної системи є вчасна верифікація вродженої патології та розробки персоналізованої системи заходів ведення пацієнтки.

Результати наших досліджень та дані літератури свідчать про те, що верифікація діагнозу аномалій розвитку репродуктивних органів у жінок зазвичай розпочинається, коли пацієнтки мають втрати вагітності або звертаються з

приводу безпліддя, тоді як дисменорея, порушення менструального циклу, що можуть мати місце вже у підлітковому віці, часто не насторожують і не стають підставою для виключення саме аномалій розвитку. Саме тому ми вважаємо, що скринінгове ультразвукове обстеження органів малого тазу за наявності вказаних розладів, доцільно проводити дівчаткам у пубертатному періоді, за потреби – з використанням 3D УЗД та/або МРТ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Flores M., Glusman G., Brogaard K., Price N. D., Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013; 10 (6): 565–576. doi:10.2217/pme.13.57
2. Christiansen M. E., Detti L. Clinically Relevant Female Genital Tract Anomalies. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Mar; 60 (1): 18–26. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000258.
3. Robbins J. B., Broadwell C., Chow L. C., Parry J. P., Sadowski E. A. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jan; 41 (1): 1–12. DOI: 10.1002/jmri.24771.
4. Akhtar M. A., Saravelos S. H., Li T. C., K Jayaprakasan. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies. *BJOG.* 2020 Apr; 127 (5): e1–e13. DOI: 10.1111/1471-0528.15968
5. Şükür Y. E., Yakıştıran B., Özmen B., Sönmezer M., Berker B., Atabekoğlu C. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome. *Reprod Sci.* 2018 Dec; 25 (12): 1649–1654. DOI: 10.1177/1933719118756774
6. Lovelace D. Congenital Uterine Anomalies and Uterine Rupture. *J Midwifery Womens Health.* 2016 Jul; 61 (4): 501–6. DOI: 10.1111/jmwh.12423
7. Kapczuk K., Friebe Z., Iwaniec K., Kędzia W. Obstructive Müllerian Anomalies in Menstruating Adolescent Girls: A Report of 22 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018 Jun; 31 (3): 252–257. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.09.013
8. Patel V., Gomez-Lobo V. Obstructive anomalies of the gynecologic tract. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Oct; 28 (5): 339–44. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000300
9. Kougioumtsidou A., Mikos T., Grimbizis G. F., Karavida A., Theodoridis T. D., Sotiriadis A., Tarlatzis B. C., Athanasiadis A. P. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Mar; 299 (3): 779–789. DOI: 10.1007/s00404-019-05050-x
10. Grimbizis G. F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T. C., Tanos V., Brölmann H., Gianaroli L., Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod.* 2013 Aug; 28 (8): 2032–44. DOI: 10.1093/humrep/det098
11. Maciel C., Bharwani N., Kubik-Huch R. A., Manganaro L., Otero-Garcia M., Nougaret S., Alt C. D., Cunha T. M., Forstner R. MRI of female genital tract congenital anomalies: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Eur Radiol.* 2020 Aug; 30 (8): 4272–4283. Epub 2020, Mar 27. PMID: 32221681; PMCID: PMC7338830. DOI: 10.1007/s00330-020-06750-8

REFERENCES

1. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013;10(6):565-576. DOI: 10.2217/pme.13.57
2. Christiansen ME, Detti L. Clinically Relevant Female Genital Tract Anomalies. *Clin Obstet Gynecol.* 2017, Mar; 60 (1): 18–26. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000258

3. Robbins JB, Broadwell C, Chow LC, Parry JP, Sadowski EA. Müllerian duct anomalies: embryological development, classification, and MRI assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2015, Jan; 41 (1): 1–12. DOI: 10.1002/jmri.24771
4. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, K Jayaprakasan. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies. *BJOG*. 2020, Apr; 127 (5): e1–e13. DOI: 10.1111/1471-0528.15968
5. Şükür YE, Yakıştıran B, Özmen B, Sönmezer M, Berker B, Atabekoğlu C. Hysteroscopic Corrections for Complete Septate and T-Shaped Uteri Have Similar Surgical and Reproductive Outcome. *Reprod Sci*. 2018, Dec; 25 (12): 1649–1654. DOI: 10.1177/1933719118756774
6. Lovelace D. Congenital Uterine Anomalies and Uterine Rupture. *J Midwifery Womens Health*. 2016, Jul; 61 (4): 501–6. DOI: 10.1111/jmwh.12423
7. Kapczuk K, Friebe Z, Iwaniec K, Kędzia W. Obstructive Müllerian Anomalies in Menstruating Adolescent Girls: A Report of 22 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018, Jun; 31 (3): 252–257. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.09.013
8. Patel V, Gomez-Lobo V. Obstructive anomalies of the gynecologic tract. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016, Oct; 28 (5): 339–44. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000300
9. Kougioumtsidou A, Mikos T, Grimbizis GF, Karavida A, Theodoridis TD, Sotiriadis A, Tarlatzis BC, Athanasiadis AP. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019, Mar; 299 (3): 779–789. DOI: 10.1007/s00404-019-05050-x
10. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod*. 2013, Aug; 28 (8): 2032–44. DOI: 10.1093/humrep/det098
11. Maciel C, Bharwani N, Kubik-Huch RA, Manganaro L, Otero-Garcia M, Nougaret S, Alt CD, Cunha TM, Forstner R. MRI of female genital tract congenital anomalies: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Eur Radiol*. 2020, Aug; 30 (8): 4272–4283. Epub 2020, Mar 27. PMID: 32221681; PMCID: PMC7338830. DOI: 10.1007/s00330-020-06750-8

PREVENTION OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH FEMALE GENITAL TRACT MALFORMATIONS

Veresniuk N., Pyrohov V.

Summary. Reproductive health is a priority in today's global health care system. Among the factors of reproductive health disorders are female genital tract malformations. This pathology is mostly diagnosed with the onset of reproductive disorders at different ages of women, negatively affecting not only the reproductive but also the sexual functions of women, absorbing the quality of her life.

The objective: to develop measures for the prevention of reproductive disorders in patients with female genital tract malformations based on the assessment of clinical manifestations and the frequency of reproductive disorders.

Materials and methods. A retrospective assessment of reproductive disorders in 84 patients with a verified diagnosis of abnormalities in the development of the female genital organs was performed. The diagnosis was based on complaints, anamnestic data, the results of objective examination, clinical, laboratory and instrumental methods. The control group consisted of 25 women without abnormalities in the development of the female genitalia.

Results. The mean age of the surveyed women was 27.6 ± 3.8 years. The duration of verification of the diagnosis of female genital tract malformations from the moment of the first visit to the gynecologist took an average of 3.1 ± 1.3 years. Of all the abnormalities in the development of the female reproductive system, 14.3 % were so-called «obstructive» abnormalities associated with impaired menstrual blood flow. Therefore, their clinical manifestation was earlier and more pronounced than in other patients and was manifested primarily by severe dysmenorrhea. Deviations in the age of onset of menarche occurred in 25 % of patients (OR = 8; 95 % CI 1,019 – 62,798). In 73.8 % of women, the first reproductive disorders began during puberty. Dys menorrhea of varying severity occurred in 69.1 % of patients (OR = 7,064; 95 % CI 2,527 – 19,744), of whom 70.6 % used medical treatment. The share of infertility among the women with anomalies in the development of the reproductive system was 19.1 %, pregnancy loss – 40.5 %. It was found that the risk of miscarriage in patients with congenital pathology of the female genitalia increases significantly (OR = 3,570; 95 % CI 1,125 – 11,325). 34.5 % of patients were diagnosed with genital endometriosis (OR = 6,064; 95 % CI 1,335 – 27,540). In 21.4 % of cases, abnormalities in the development of the female genitals were combined with congenital kidney disease.

Conclusions. Prevention and predictability of reproductive disorders in patients with female genital tract malformations should begin with the pubertal period of the girl. A separate risk group consists of girls with pathology of the kidneys diagnosed prenatally. The basis for the prevention of reproductive health disorders in women with female genital tract malformations is the timely verification of congenital pathology and the development of a personalized system of management. The results of our research and the literature suggest that verification of the diagnosis of female genital tract malformations in women usually begins when patients have lost pregnancy or are experiencing infertility, while dysmenorrhea, menstrual irregularities that may occur in adolescence, often do not alert and do not become the basis for exclusion of congenital anomalies. That is why we believe that screening ultrasound examination of the pelvic organs in the presence of these disorders, it is advisable to conduct girls during puberty, if necessary – using 3D ultrasound and/or MRI.

KEY WORDS: reproductive disorders, female genital tract malformations

INFORMATIONS ABOUT AUTHORS

Nataliya Veresniuk, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska st., Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: veresniuk@ukr.net, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>

Vira Pyrohova, M.D., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska st., Lviv, Ukraine, 79010, e-mail: pyroh@mail.lviv.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

ПРОФИЛАКТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Вереснюк Н. С., Пирогова В. И.

Сохранение репродуктивного здоровья является приоритетным направлением современной мировой системы здравоохранения. Среди факторов нарушений репродуктивного здоровья важное место занимают аномалии развития женских половых органов. Данная патология в основном диагностируется с началом репродуктивных нарушений в разные возрастные периоды женщины, негативно влияя не только на репродуктивную, но и на сексуальную функцию женщины, ухудшая качество его жизни.

Цель исследования: разработать меры профилактики репродуктивных нарушений у пациенток с аномалиями развития женских половых органов на основе оценки клинической манифестации и частоты репродуктивных нарушений.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка репродуктивных нарушений у 84 пациенток с верифицированным диагнозом аномалий развития женских половых органов. Диагноз основывался на жалобах, анамнестических данных, результатах объективного обследования, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Контрольную группу составили 25 женщин без аномалий развития женских половых органов.

Результаты. Средний возраст обследованных женщин составил $27,6 \pm 3,8$ лет. Продолжительность верификации диагноза аномалий развития женских половых органов, с момента первого обращения к гинекологу, занимал в среднем $3,1 \pm 1,3$ лет. Среди всех аномалий развития органов женской репродуктивной системы 14,3 % составили так называемые «обструктивные» аномалии, связанные с нарушением оттока менструальной крови. Поэтому клиническая манифестация у них была более ранней и более выраженной по сравнению с другими пациентками и проявлялась прежде всего тяжелой дисменореей. Отклонение в возрасте наступления менархе имело место у 25% пациенток ($OR = 8$; 95 % CI 1,019 – 62,798). У 73,8 % женщин первые репродуктивные нарушения начинались в пубертатном периоде. Дисменорея различной степени тяжести встречалась у 69,1 % пациенток ($OR = 7,064$; 95 % CI 2,527 – 19,744), из которых 70,6 % использовали медикаментозное лечение. Доля бесплодия среди женщин с аномалиями развития репродуктивной системы составила 19,1 %, невынашивания беременности – 40,5 %. Установлено, что риск невынашивания беременности у пациенток с врожденной патологией женских половых органов существенно возрастает ($OR = 3,570$; 95 % CI 1,125 – 11,325). У 34,5 % больных был диагностирован генитальный эндометриоз ($OR = 6,064$; 95 % CI 1,335 – 27,540). В 21,4 % случаев аномалии развития женских половых органов сочетались с врожденной патологией почек.

Закключение. Превентивность и предиктивность репродуктивных нарушений у пациенток с аномалиями развития женских половых органов должна начинаться с пубертатного периода девочки. Отдельную группу риска составляют девочки с диагностированной пренатально патологией развития

почек. Основой профилактики нарушений репродуктивного здоровья у женщин с аномалиями развития женской репродуктивной системы является своевременная верификация врожденной патологии и разработка персонализированной системы мероприятий ведения пациентки. Результаты наших исследований и данные литературы свидетельствуют о том, что верификация диагноза аномалий развития репродуктивных органов у женщин обычно начинается, когда пациентки имеют потери беременности или обращаются по поводу бесплодия, тогда как дисменорея, нарушение менструального цикла, которые могут иметь место уже в подростковом возрасте, часто не настораживают и не становятся основанием для исключения именно аномалий развития. Именно поэтому мы считаем, что скрининговое ультразвуковое обследование органов малого таза при наличии указанных расстройств, целесообразно проводить девочкам в пубертатном периоде, при необходимости – с использованием 3D УЗИ и / или МРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репродуктивные нарушения, аномалии развития половых органов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вереснюк Наталья Сергеевна, к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, e-mail: veresniuk@ukr.net, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5233-7105>.

Пирогова Вера Ивановна, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, e-mail: pyroh@mail.lviv.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

CHANGES IN THYROID HORMONES IN PATIENTS WITH CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR

Vovk K. V., Reznichenko O. G., Vlasenko O. O., Gridnieva S. V., Kratenko G. S.

Abstract. Among biliary pathology, chronic acalculous cholecystitis (CAC) occupies one of the central places. The important role of the hormonal system in the regulation of the functioning of the biliary tract has been known for a long time, but the specific mechanisms of these influences remained unclear. Based on the results of a comprehensive clinical, laboratory, biochemical and instrumental examination, all patients with chronic acalculous cholecystitis were divided into three groups depending on the variant of impairment of the motor-kinetic function of the gallbladder. The first group consisted of patients with CAC and hypertensive-hyperkinetic gallbladder dyskinesia (group I) – 17 people; the second – patients with CAC with mixed hypotonic-hyperkinetic gallbladder dyskinesia (group II) – 19 people; the third – patients with CAC and hypotonic-hypokinetic dyskinesia of gallbladder (III group) – 29 people. The level of free FT₃, FT₄, and thyroid-stimulating hormone (TSH) was determined by the immunofluorescence method using BREAHS test systems (Henning Berlin GMBH). The disproportion between the thyroid hormones and the quantitative predominance of the inactive form made it possible to identify the relative hypothyroid syndrome in group I patients. The disproportion between the biologically inactive and active forms of thyroid hormones with a quantitative predominance of the inactive form made it possible to judge the presence of a relative hypothyroid syndrome in group II patients. In group III patients, a significantly increased TSH level was revealed, which was a response of the hypothalamic-pituitary system to a decrease in the level of FT₃.

KEY WORDS: chronic acalculous cholecystitis, thyroid gland, hormones

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kira Vovk, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice-Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: vovkkira1970@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

Oleksandr Reznichenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice-Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: a.reznichenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-7048>

Olga Vlasenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice-Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine 61022, e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4720-4062>

Svitlana Gridnieva, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice-Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: s.gridnieva@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7498-9574>

Hanna Kratenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of General Practice-Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: anna-krat@ukr.net, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7019-5593>

INTRODUCTION

In everyday practice, doctors of different specialties have to deal with diseases of the biliary tract: gastroenterologists, therapists, surgeons, emergency and emergency doctors. Among biliary pathology, chronic acalculous cholecystitis (CAC) occupies one of the central places. The most important task of the supervision of patients with chronic acalculous cholecystitis is to prevent the transformation of the process into gallstone disease. Decreased contractility of the gallbladder plays a critical role in the formation of gallstones [1]. Impaired

gallbladder motility potentiates another important factor in cholelithiasis – bile cholesterol oversaturation [2]. Another important event associated with impaired gallbladder motility is the accumulation of lipids in the gallbladder wall [3]. The problem of lipid balance regulation is central to solving the clinical problem of preventing the progression of chronic acalculous cholecystitis.

The effect of thyroid hormones on lipid metabolism has been a topic of fundamental research for many years. Thyroid hormones help maintain the basal serum cholesterol levels needed to meet the body's normal needs for cell

synthesis and renewal. Thyroid hormones regulate serum cholesterol levels by stimulating cholesterol biosynthesis, export (primarily in the form of VLDL and LDL), reverse transport from peripheral tissues, liver reuptake through LDL (LDL) receptors and conversion to bile acids in the liver [4]. Thyroid hormones regulate lipid metabolism in the liver in a cell-autonomous manner, induce the expression of genes encoding proteins involved in liver lipogenesis. The possibility of using analogs and mimetics of thyroid hormones as therapeutic agents for the treatment of lipid-associated liver diseases is being studied [5]. The effect of thyroid hormones on the formation of gallstones was studied in vivo using an animal model: hypothyroidism causes the formation of cholesterol stones in the gallbladder, promoting cholesterol biosynthesis [6].

The interest in the role of the thyroid factor in the course of CAC is dictated by the great interest of clinicians in minor variants of hypothyroidism, which are found in the population much more often than clinical hypothyroidism. Subclinical thyroid dysfunction is defined as the change in serum thyroid-stimulating hormone (TSH) level relative to the reference interval at normal free thyroxine (FT₄) levels in asymptomatic patients [7]. The phenomenon is especially common in older women [8, 9].

The choice of parameters for monitoring thyroid balance indicators is also dictated by recent trends in thyroidology. Measurement of TSH levels, although an indirect indicator of thyroid homeostasis, has become central to modern testing of thyroid function [10]. TSH has come to be regarded by the thyroid community as a simple and effective diagnostic parameter. The simplicity of measurement has been converted to simplicity of interpretation, ignoring the fact that TSH is both an indirect measure of thyroid hormone homeostasis and a control element. Thus, this concept of TSH dominance has led to the suppression of the complex relationship of the TSH response with various hormonal processes [11].

While recognizing the strategic benefits of TSH measurement, such as ease of use, suitability for first-line screening, detection of minor functional abnormalities, and association with various health outcomes, including mortality, there are significant risks of

misrepresenting its complex physiological importance.

This is supported by the ongoing discussion around the TSH reference limits, especially its upper limit, which determines subclinical hypothyroidism [12]. TSH values are personalized indicators showing a high degree of individuality. The change in TSH concentration can be either simply adaptive to restore true euthyroidism, or a failed attempt to maintain the euthyroid state [13]. The pulsating nature of TSH secretion increases individual variations in TSH levels, which are significantly higher than the degree of individual fluctuations in FT₄ blood concentrations [14]. The same TSH value may be “normal” for one person, but pathological for another. This also applies to patients with subclinical dysfunction, in which the relationship between FT₄ and TSH shows both elements of normality and abnormalities [15].

OBJECTIVE

Knowledge of the mechanisms involved in the regulation of thyroid hormone balance has expanded significantly in recent years. The basic system is much more complex than previously thought, which dictates the need to revise old simplified concepts and promotes new multifactorial control concepts with feedback between the thyroid gland and the pituitary gland [16–18]. In the new integrative concept, TSH becomes a context-dependent conditional variable, and is neither an accurate marker of euthyroidism, nor an optimal criterion for fine-tuning thyroid control. A comprehensive interpretation of TSH, FT₄ and free triiodothyronite (FT₃) and their conditional equilibrium should be the basis for clinical decision-making [19].

The purpose of the work is the study of thyroid hormones in patients with CAC depending on dyskinetic disorders.

MATERIALS AND METHODS

Observation and examination of patients with CAC was carried out in the 26th polyclinic of Kharkov, which was the base of the department of general practice and family medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University in the period from 2017 to 2019. A total of 65 patients with CAC were examined. The control group consisted of 12 healthy individuals. The surveyed group included

persons who did not have severe concomitant diseases.

The distribution of patients into clinical groups was carried out in accordance with the working classification of chronic non-calculous cholecystitis by V. A. Galkin (1986) and the classification of biliary dyskinesias by I. I. Degtyareva (1999).

Based on the results of a comprehensive clinical, laboratory, biochemical and instrumental examination (clinical blood test, C-reactive protein, total, conjugated and unconjugated bilirubin content in blood serum, gammaglutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, cholesterol, triglycerides, dynamic echosonocholecystoscopy, multiphase chromatographic duodenal intubation), all patients with chronic CAC were divided into three groups depending on the variant of impairment of the motor-kinetic function of the gallbladder. The first group consisted of patients with CAC and hypertensive-hyperkinetic gallbladder dyskinesia (group I) – 17 people; the second – patients with CAC with mixed hypotonic-hyperkinetic gallbladder dyskinesia (group II) – 19 people; the third – patients with CAC and hypotonic-hypokinetic dyskinesia of gallbladder (III group) – 29 people.

In the group of surveyed persons, women predominated, the ratio of men and women in the groups approached 1:5. Among the patients of group I, people aged 20 to 30 prevailed. In group II, the distribution of patients by age was almost uniform from 28 to 45 years. Patients in group III were predominantly 45–60 years old.

The hypertensive-hyperkinetic variant of gallbladder dyskinesia prevailed in patients with CAC disease up to 5 years. The mixed variant of gallbladder dyskinesia was equally encountered with the duration of the disease up to 5 years and from 5 to 10 years. The hypotonic-hypokinetic variant of gallbladder dyskinesia was more often detected in patients with the disease duration of more than 10 years.

In group I patients, pain was dominant (sudden colic in the right hypochondrium, intense, radiating to the right shoulder or scapula) and manifestations of neurovegetative dysfunction (emotional lability, sweating). The dominant dyspeptic phenomenon was recurrent moderately severe nausea.

Group II patients had mixed pain syndrome (a combination of background constant aching pains with episodes of colicky painful attacks). In comparison with patients of group I, the

frequency of dyspeptic symptoms increased, among which the most common were bitterness in the mouth and poor appetite.

Patients of group III complained mainly of dull, constant aching pains without clear localization in the right hypochondrium. Dyspeptic symptoms were dominated by persistent bitterness in the mouth, poor appetite, severe flatulence, persistent constipation. Symptoms of asthenia (increased fatigue, decreased motivation and activity) were typical for this group, fever was often observed, with an increase in temperature to sub febrile numbers.

Abdominal pain syndrome was typical for all three studied groups of patients. The frequency of occurrence of dyspeptic syndrome in group II was higher than in group I, and in group III more than in group II. Neurovegetative syndrome was more typical for group I than for groups II and III. Asthenic syndrome was more common in group III than in groups I or II. The presence of exacerbation of CAC in patients at the time of examination was confirmed by the presence of segmental reflex symptoms. Pathological visceral skin reflexes were provoked by pressure with one finger on the corresponding organ-specific points of the skin. Irritative symptoms (Zakharyin, Volsky, Grekov-Ortner, Kera, Murphy, Obraztsov, Gausman) in various combinations were positive in all patients, which is a clinical marker during the period of exacerbation of patients with CAC. Segmental reflex symptoms of Mackenzie (pain when pressing on the Mackenzie pain point, located at the intersection of the outer edge of the right abdomen of the rectus abdominis muscle and the right costal arch); Boas (pain when pressing on Boas's pain point located along the right paravertebral line at the ThX-XI level), Aliev (antidromic irradiation of pain with pressure at the Mackenzie or Boas point) were positive in almost all patients of group III.

Signs of right-sided reactive syndrome were more often observed in group III of patients. Most often, pain was detected in the occipital point of Yonash, the cervical point of Mussi, in the parasolar pain points, in the region of the xiphoid process (Pekarsky's symptom) and below the angle of the right scapula (Karavanov's symptom).

To verify the diagnosis of chronic CAC in the examined patients, a complex of clinical, laboratory, biochemical and instrumental

research methods was used. All patients underwent ultrasound scanning of the thyroid gland and gallbladder. The contractile function of the gallbladder was clarified by performing dynamic echoscopy using an oral stimulator (two raw yolks). If there were sonographic signs of thyroid pathology, patients were excluded from the observation group.

The level of free FT₃, FT₄, and TSH was determined by the immunofluorescence method using BREAHS test systems (Henning Berlin GMBH). The level of FT₃ and FT₄ and TSH in the blood serum of healthy individuals was $(4,62 \pm 0,28)$ and $(14,45 \pm 2,21)$ pmol/l, $(3,31 \pm 0,07)$ nmol/l, respectively.

The content of antibodies to thyroglobulin and antibodies to thyroperoxidase was determined using LUMItest-anti-TPO BREAHS (Henning Berlin GMBH). In healthy individuals, the level of AT-TG and AT-TPO was $(0,92 \pm 0,05)$ and $(0,57 \pm 0,07)$ nmol/l, respectively. Determination of the level of AT-TG and AT-TPO was carried out in order to exclude autoimmune thyroiditis and other primary organic thyroid diseases.

Blood sampling to determine indicators of hormonal status was performed in the morning at 6–7 hours, after a night's sleep for 8–10 hours, on an empty stomach.

Statistical processing of the research results was carried out using the developed patient card, adapted for processing the results using the Microsoft Excel program. In the tables reflecting the results of our own research, for each indicator, the average value (M) and its error (m) are given. The results obtained were processed by the Student-Fisher statistical method using the standard package of functions «MS Excel» and «StatgraphWin».

Along with this, the thyroid status of patients with CAC was also studied. The results of the study confirming the presence of autoimmune thyroiditis or other thyroid diseases were negative (table 1). The level of antibodies to thyroglobulin and antibodies to thyroperoxidase did not exceed physiological concentrations. Ultrasound scanning of the thyroid gland revealed no abnormalities in the size and structure of the gland.

Table 1

Indicators of anti-thyroid autoantibodies (M ± m) in patients with CAC

Index	Control group (n = 12)	Groups of patients with CAC		
		I (n = 17)	II (n = 19)	III (n = 29)
AT-TG, nmol/l	$0,92 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,06$	$0,74 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,07$
AT-TPO, nmol/l	$0,57 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,11$	$0,64 \pm 0,10$

For a more in-depth study of the nature of hormonal relationships, some relative indicators were analyzed, representing the ratio of integer values of the studied hormones.

To investigate the violation of the relationship between the main thyroid hormones, the FT₄ / FT₃ index was used.

RESULTS

Changes in hormonal levels in patients of group I were characterized by a tendency towards a decrease in the level of FT₃ against the background of a trend towards an increase in the concentration of FT₄. The serum TSH level did not change. Along with this, the FT₄/FT₃ index significantly increased, which indicated a change in the ratio between the biologically active form of FT₃ and its inactive precursor FT₄ (table 2).

Table 2

Indicators of hormonal balance (M ± m) in patients of group I

Index	Control group (n = 12)	Patients I group (n = 17)	p
FT ₃ , pmol/l	$4,62 \pm 0,28$	$4,33 \pm 0,11$	p = 0,96
FT ₄ , pmol/l	$14,45 \pm 2,21$	$17,46 \pm 0,29$	p = 0,18
FT ₄ /FT ₃	$3,21 \pm 0,07$	$4,07 \pm 0,09$	< 0,01
TSH, nmol/l	$3,31 \pm 0,44$	$3,75 \pm 0,39$	

The nature of the relationship between FT_4 and FT_3 changed. If healthy donors showed a weak direct correlation between FT_4 and FT_3 : ($r = +0,18 \pm 0,04$; $p < 0,05$), then in group I patients the type of relationship between FT_4 and FT_3 changed – a weak negative relationship appeared ($r = -0,22 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Group II patients showed a tendency to decrease in the level of FT_3 . The concentration

of FT_4 in the blood serum tended to increase (table 3). The serum TSH content remained unchanged. However, the FT_4 / FT_3 index was significantly increased, which was a manifestation of an imbalance in the thyroid hormone system.

In group II patients, there was a weak negative relationship ($r = -0,31 \pm 0,03$; $p < 0,05$) between FT_4 and FT_3 .

Table 3

Indicators of hormonal balance ($M \pm m$) in patients of group II

Index	Control group (n = 12)	Patients with CAC, group II (n = 19)	p
FT_3 , pmol/l	$4,62 \pm 0,28$	$4,25 \pm 0,18$	$P = 0,66$
FT_4 , pmol/l	$14,45 \pm 2,21$	$17,94 \pm 0,32$	$P = 0,12$
FT_4/FT_3	$3,21 \pm 0,07$	$4,21 \pm 0,13$	$< 0,01$
TSH, nmol/l	$3,31 \pm 0,44$	$4,23 \pm 0,41$	

Patients in group III showed a significant decrease in the level of FT_3 , while in patients in groups I and II, only a tendency towards a decrease in this indicator was observed. The concentration of FT_4 in the blood serum tended to increase (tab. 4). There were no significant differences between the content of FT_4 in the

blood serum of patients with CAC with various variants of gallbladder dyskinesias. An increase in the FT_4 / FT_3 index was significant in group III patients. The value of the index FT_4 / FT_3 in them was significantly higher than in patients of group I (respectively $5,27 \pm 0,11$ и $4,07 \pm 0,09$, $p < 0,05$).

Table 4

Indicators of hormonal balance ($M \pm m$) in patients of group III

Index	Control group (n = 12)	Patients with CAC, group III (n = 29)	p
FT_3 , pmol/l	$4,62 \pm 0,28$	$3,65 \pm 0,12$	$< 0,05$
FT_4 , pmol/l	$14,45 \pm 2,21$	$18,89 \pm 0,61$	$p = 0,06$
FT_4/FT_3	$3,21 \pm 0,07$	$5,27 \pm 0,11$	$< 0,05$
TSH, nmol/l	$3,31 \pm 0,44$	$5,48 \pm 0,31$	$< 0,05$

DISCUSSION

Since the main marker of thyroid hormone-forming activity is the level of FT_4 , it can be considered that the cause of thyroid imbalance in patients of group I was not thyroid lesion, but a violation of the peripheral metabolism of FT_4 – a slowdown in the conversion of FT_4 to FT_3 .

Such minimal changes in the balance of thyroid hormones are described in the literature as T_3 -low-syndrome. This phenomenon in patients with CAC is of a non-thyrogenic nature, since there were no objective and subjective signs of thyroid lesion. The relative deficit of FT_3 , revealed only when analyzing the

indicator FT_4/FT_3 , was most likely a manifestation of the adaptive response of the neuroimmunohormonal system of patients with CAC, aimed at reducing the severity of catabolic processes in conditions of exacerbation of the inflammatory process.

Thyroid status in mixed variant of gallbladder dyskinesia was characterized by the presence of minimal changes – a relative decrease in the level of FT_3 against the background of a relative increase in the level of FT_4 . The imbalance of thyroid hormones with a relative predominance of the biologically inactive form of FT_4 can be regarded as a variant of T_3 -low-syndrome. The cause of the

thyroid imbalance in group II patients, most likely, was not thyroid gland damage, but a violation of the peripheral metabolism of FT_4 – a slowdown in the conversion of FT_4 to FT_3 .

Consequently, in patients of group III, more significant changes in the balance of thyroid hormones were observed. The deficiency of the biologically active form of FT_3 acquires the features of not a relative, but an absolute phenomenon in patients of group III. The change in the balance of hormones of the pituitary-thyroid system in group III patients consisted in the overproduction of TSH, a relative deficit of FT_3 against the background of a relative excess of FT_4 .

The analysis of the role of the age factor caused certain difficulties. Loss of the contractile function of the gallbladder occurs as a result of prolonged progression of the pathological process in the gallbladder with a combination of several unfavorable factors, which include aging (the age of representatives of group III is significantly greater than in other groups). The groups could not be randomized according to age – in the real clinical practice of this institution, it was simply not possible to identify patients with this type of motor-evacuation disorders of gallbladder of a different age.

The problem of the reliability of the classical TSH indicator as a criterion for diagnosing thyroid insufficiency in the aging population is being discussed quite actively, there are many reports of an increase in the level of circulating TSH in older people [20]. The impressive Baltimore Long-Term Aging Study (BLSA), a long-term study of 1,483 participants who underwent thyroid function tests between 2003 and 2015.

The mean TSH value progressively increased with age from 2,4 mIU / L in persons under 60 years of age to 2,6 mIU/L in persons aged 60–69 years, 2,7 mIU/L in persons aged 70–79 years and 3,2 mIU/L in persons > 79 years old. The increase in the mean TSH value is not linear, but mainly refers to the oldest age group in persons over 79 years old [21]. Patient group III was much younger, up to

60 years old, so the factor of age-related increase in TSH level cannot be considered decisive. Non-thyroid factors are often considered as possible causes of increased TSH levels. TSH is proposed to be considered as an early predictor of stress, more sensitive than levels of cortisol, glucose or norepinephrine [22].

CONCLUSIONS

1. The disproportion between the thyroid hormones and the quantitative predominance of the inactive form made it possible to identify the relative hypothyroid syndrome in group I patients.

At the same time, the quantitative relationships between hormones change, which can be used as additional diagnostic criteria.

2. The disproportion between the biologically inactive and active forms of thyroid hormones with a quantitative predominance of the inactive form made it possible to judge the presence of a relative hypothyroid syndrome in group II patients. Thus, the general anabolic-catabolic potential of the organism is somewhat leveled.

3. Patients of group III showed a significantly increased level of TSH, which was a response of the hypothalamic-pituitary system to a decrease in the level of FT_3 . Thus, the hypothalamic-pituitary system reacts to thyroid imbalance as hypothyroid syndrome.

The results of the studies carried out in patients with CAC have revealed the peculiarities of changes in the hormonal status. Various changes in the hormonal status of patients were observed depending on the type of dyskinetic disorders in the gallbladder. There was a syndrome of hormonal dysfunction, which characterized the tension of the body's adaptive systems.

PROSPECTS FOR FUTURE STUDIES. AUTHOR CONTRIBUTIONS

Further study of hormonal characteristics in this category of patients and the development of rational treatment regimens are promising.

REFERENCES

1. Venneman NG, van Erpecum KJ. Pathogenesis of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Jun; 39 (2): 171–83, vii. DOI: 10.1016/j.gtc.2010.02.010. PMID: 20478481.
2. Lavoie B, Nausch B, Zane EA, Leonard MR, Balemba OB, Bartoo AC, Wilcox R, Nelson MT, Carey MC, Mawe GM. (2012). Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the

- development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24 (7): e313–e324. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935
3. Smelt AH. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2009; 411: 1625–1631. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.003
4. Bonde Y, Plosch T, Kuipers F, et al. Stimulation of murine biliary cholesterol secretion by thyroid hormone is dependent on a functional ABCG5/G8 complex. *Hepatology.* 2012; 56 (5): 1828–1837. DOI: 10.1002/hep.25861
5. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14 (5): 259–269. DOI: 10.1038/nrendo.2018.10
6. Wang Y, Yu X, Zhao QZ, et al. Thyroid dysfunction, either hyper or hypothyroidism, promotes gallstone formation by different mechanisms. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2016; 17 (7): 515–525. DOI: 10.1631/jzus.B1500210
7. Floriani C, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J.* 2018; 39: 503–507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx050
8. Gencer B, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012; 126: 1040–1049. DOI: 10.1161/circulationaha.112.096024
9. Taylor PN, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 301–316. DOI: 10.1038/nrendo.2018.18
10. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014; 24: 1670–751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028
11. Pearce EN, Hennessey JV, McDermott MT. New American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for thyrotoxicosis and other forms of hyperthyroidism: significant progress for the clinician and a guide to future research. *Thyroid.* 2011; 21: 573–597. DOI: 10.1089/thy.2011.0104
12. Laurberg P, Andersen S, Carlé A, Karmisholt J, Knudsen N, Pedersen IB. The TSH upper reference limit: where are we at? *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 232–241. DOI: 10.1038/nrendo.2011.13
13. Larisch R, Giacobino A, Eckl W, Wahl HG, Midgley JE, Hoermann R. Reference range for thyrotropin. Post hoc assessment. *Nuklearmedizin.* 2015; 54 (3): 112–7. DOI: 10.3413/Nukmed-0671-14-06. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25567792.
14. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, Bennett ST, Benvenga S. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid.* 2015 Aug; 25 (8): 954–61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589. PMID: 26061389.
15. Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and Thyrotropic Agonists: Key Actors in Thyroid Homeostasis. *Journal of Thyroid Research.* 2012 ; 2012: 351864. DOI: 10.1155/2012/351864.
16. Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. The relationship between TSH and free T₄ in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul; 98 (7): 2936–43. DOI: 10.1210/jc.2012-4223. Epub 2013 May 13. PMID: 23671314.
17. Midgley JE, Hoermann R, Larisch R, Dietrich JW. Physiological states and functional relation between thyrotropin and free thyroxine in thyroid health and disease: in vivo and in silico data suggest a hierarchical model. *J Clin Pathol.* 2013 Apr; 66 (4): 335–42. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-201213. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23423518.
18. Hoermann R, Midgley JE, Giacobino A, Eckl WA, Wahl HG, Dietrich JW, Larisch R. Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Dec; 81 (6): 907–15. DOI: 10.1111/cen.12527. Epub 2014 Jul 7. PMID: 24953754.
19. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Homeostatic Control of the Thyroid-Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Nov 20; 6: 177. DOI: 10.3389/fendo.2015.00177. PMID: 26635726; PMCID: PMC4653296.
20. Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar; 98 (3): 1147–53. DOI: 10.1210/jc.2012-3191. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23345094.
21. Mammen JS, McGready J, Oxman R, Chia CW, Ladenson PW, Simonsick EM. Thyroid Hormone Therapy and Risk of Thyrotoxicosis in Community-Resident Older Adults: Findings from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Thyroid.* 2015 Sep; 25 (9): 979–86. DOI: 10.1089/thy.2015.0180. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26177259; PMCID: PMC4560848.

22. Harbeck B, Suefke S, Haas CS, Lehnert H, Kropp P, Moenig H. No stress after 24-hour on-call shifts? J Occup Health. 2015; 57 (5): 438–47. DOI: 10.1539/joh.14-0276-OA. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26119209; PMCID: PMC6706192.

ЗМІНИ ГОРМОНІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Вовк К. В., Резніченко О. Г., Власенко О. О., Гріднєва С. В., Кратенко Г. С.

Резюме. Серед патології жовчовивідних шляхів одне з центральних місць займає хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ). Важлива роль гормональної системи в регуляції функціонування жовчовивідних шляхів відома давно, але конкретні механізми цих впливів залишалися неясними. За результатами комплексного клінічного, лабораторного, біохімічного та інструментального обстеження всі пацієнти з хронічним некалькульозним холециститом були розділені на три групи в залежності від варіанту порушення моторно-кінетичної функції жовчного міхура. До першої групи увійшли пацієнти з ХНХ та гіпертонічно-гіперкінетичною дискінезією жовчного міхура (І група) – 17 осіб; друга – пацієнти з ХНХ зі змішаною гіпотонічно-гіперкінетичною дискінезією жовчного міхура (ІІ група) – 19 осіб; третя – пацієнти з ХНХ та гіпотонічно-гіпокінетичною дискінезією жовчного міхура (ІІІ група) – 29 осіб. Рівень вільного Т₃, Т₄ і тиреотропного гормону (ТТГ) визначали імунофлуоресцентним методом з використанням тест-систем BREAHM (Henning Berlin GMBH). Диспропорція гормонів щитовидної залози і кількісне переважання неактивної форми дозволили виявити відносний гіпотиреоїдний синдром у пацієнтів І групи. Диспропорція між біологічно неактивними і активними формами тиреоїдних гормонів з кількісним переважанням неактивної форми дозволила судити про наявність відносного гіпотиреоїдного синдрому у пацієнтів ІІ групи. У пацієнтів ІІІ групи виявлено достовірне підвищення рівня ТТГ, що є відповіддю гіпоталамо-гіпофізарної системи на зниження рівня FT₃.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний некалькульозний холецистит, щитоподібна залоза, гормони

ИНФОРМАЦИЯ ПРО АВТОРІВ

Вовк Кіра Віталіївна, к.мед.н., доцент, кафедра загальної практики-сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: vovkkira1970@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

Резніченко Георгійович, к.мед.н., доцент, кафедра загальної практики-сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків 61022, Україна, e-mail: a.reznichenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-7048>

Власенко Ольга Олександрівна, к.мед.н., доцент, кафедра загальної практики-сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4720-4062>

Гріднєва Світлана Вікторівна, к.мед.н., доцент, кафедра загальної практики-сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: s.gridneva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7498-9574>

Кратенко Ганна Степанівна, к.мед.н., доцент, кафедра загальної практики-сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: anna-krat@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-5593>

ИЗМЕНЕНИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Вовк К. В., Резниченко А. Г., Власенко О. А., Гріднева С. В., Кратенко А. С.

Резюме. Среди патологии желчевыводящих путей одно из центральных мест занимает хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). Важная роль гормональной системы в регуляции функционирования желчевыводящих путей известна давно, но конкретные механизмы этих влияний оставались неясными. По результатам комплексного клинического, лабораторного, биохимического и инструментального обследования все пациенты с хроническим некалькулезным холециститом были разделены на три группы в зависимости от варианта нарушения моторно-кинетической функции желчного пузыря. В первую группу вошли пациенты с ХНХ и гипертонически-гиперкинетической дискинезией желчного пузыря (І группа) – 17 человек; вторая – пациенты с ХНХ со смешанной

гипотонико-гиперкинетической дискинезией желчного пузыря (II группа) – 19 человек; третья – пациенты с ХНХ и гипотонико-гипокинетической дискинезией желчного пузыря (III группа) – 29 человек. Уровень свободного T_3 , T_4 и тиреотропного гормона (ТТГ) определяли иммунофлуоресцентным методом с использованием тест-систем BREAHM (Henning Berlin GMBH). Диспропорция гормонов щитовидной железы и количественное преобладание неактивной формы позволили выявить относительный гипотиреоидный синдром у пациентов I группы. Диспропорция между биологически неактивными и активными формами тиреоидных гормонов с количественным преобладанием неактивной формы позволила судить о наличии относительного гипотиреоидного синдрома у пациентов II группы. У пациентов III группы выявлено достоверное повышение уровня ТТГ, что является ответом гипоталамо-гипофизарной системы на снижение уровня FT_3 .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический некалькулезный холецистит, щитовидная железа, гормоны

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вовк Кира Витальевна, к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: vovkkira1970@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

Резниченко Александр Георгиевич, к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: a.reznichenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8189-7048>

Власенко Ольга Александровна, к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4720-4062>

Гриднева Светлана Викторовна, к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: s.gridneva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7498-9574>

Кратенко Анна Степановна, к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины, медицинский факультет, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: anna-krat@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-5593>

CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AFTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION FOR ATRIAL FIBRILLATION

Zolotarova T. V., Brynza M. S.

Introduction. Recent randomized controlled trials suggest that catheter ablation of atrial fibrillation (AF) in heart failure (HF) patients leads to improvements in left ventricular function, exercise capacity, and quality of life, but focused on HF with reduced left ventricle ejection fraction (LVEF).

Aim. To study the clinical course of chronic heart failure with preserved ejection fraction after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation.

Materials and methods. 194 patients with AF and chronic HF with preserved ejection fraction were included in the study: 136 patients – underwent catheter ablation (CA) for AF; 58 – control group, who continued pharmacological therapy (PT) for rhythm control strategy. All the patients had New York Heart Association (NYHA) class I, II or III HF, LVEF > 40 %. Baseline characteristics comprised demographic and clinical data, medical history echocardiography and ECG results of the included patients.

Results. Patients on PT were significantly more symptomatic for HF in comparison to CA patients (the average value of NYHA class HF $2,2 \pm 0,7$ versus (vs.) $1,8 \pm 0,6$; $p = 0,019$), but AF for itself were more symptomatic in CA group (the average value of EHRA $3,1 \pm 0,5$ vs. $2,9 \pm 0,6$; $p = 0,001$). Among patients with HF with preserved LVEF who underwent CA and were followed-up 24 months 52,9 % of patients remained free of AF recurrence; while in the control group only 7 %. At the 24 months follow-up NYHA class significantly improved in ablation group, as well as EHRA score.

Conclusions. Radiofrequency catheter ablation was associated with improved the clinical course of chronic heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and AF – related symptoms itself.

KEY WORDS: heart failure, catheter ablation, atrial fibrillation, clinical course

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tetiana Zolotarova, Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 29, Akademika Kurchatova Av., k. 1, 3 floor, 1 room, Kharkiv, Ukraine, 61108. e-mail: tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6226-6769>

Mariia S. Brynza, candidate of Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 29, Akademika Kurchatova Av., k. 1, 3 floor, 1 room, Kharkiv, Ukraine, 61108. e-mail: m.brynza@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>

INTRODUCTION

Atrial fibrillation (AF) and heart failure (HF) are cardiovascular disease epidemics that have grown worldwide in the past 2 decades. HF with preserved left ventricle ejection fraction (HF pLVEF) accounts for ≈ 40 % to 50 % of incident HF overall and two-thirds of the patients may at some point have arrhythmia during the course of the disease. AF seems to implicate a worse prognosis in patients with HFpEF than HF with reduced EF.

Rhythm control has been shown to achieve greater success in improving LV dysfunction with a resultant favorable impact on quality of life and survival. The greatest benefit was observed in that maintaining sinus rhythm (SR) at 1-year [1].

Radiofrequency catheter ablation (RFCA) is an effective rhythm control strategy for patients with AF, and it has become a standard procedure for anti-arrhythmic drug resistant AF in current guidelines for AF management [2].

It is superior to antiarrhythmic drug therapy as a second-line option for maintaining SR, improving LV function and physical activity in symptomatic AF patients with or without HF [1].

Recent randomized controlled trials suggest that catheter ablation of AF in HF patients leads to improvements in left ventricular function, exercise capacity, and quality of life.

The study results from the Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF) trial has

shown that a reduction in the amount of time in atrial fibrillation may be sufficient for clinical benefit: catheter ablation merely decreased the time in AF. While catheter ablation does not eliminate the AF per se, it can limit the ventricular rate by eliminating triggers and altering electrophysiological connections in the heart in a similar fashion to rate control antiarrhythmic drugs. Longer-duration normal sinus rhythm may improve outcomes by means of a number of mechanisms, including greater atrial emptying, all of which translate into improved cardiac output [3].

However, there are limited amount of data about clinical course, hospitalizations and complications HFpLVEF after RFCA for AF.

AIM

To study the clinical course of chronic heart failure with preserved ejection fraction after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation.

MATERIALS AND METHODS

The study population consisted of 136 patients with chronic HF (CHF) with preserved (> 40 %) left ventricle EF who underwent RFCA for atrial fibrillation that was refractory to pharmacological therapy (PT) and 58 patients from the control group who continued PT for rhythm control strategy. A diagnosis symptomatic CHF and its' functional class (FC) were made by New York Heart Association (NYHA) and current guidelines [4], a class between I and III.

Baseline characteristics comprised demographic and clinical data, medical history (coronary heart disease, hypertension, diabetes, and previous stroke or transient ischemic attack), echocardiography results and medications of the included patients (beta-blox. Coronary heart disease was defined as: symptoms such as angina, myocardial infarction, coronary angioplasty, or coronary artery bypass graft surgery. We calculated CHA2DS2-Vasc and HAS-BLED scores of each patient according to recent guidelines [5].

Heart rate (HR) and blood pressure (BP) were measured at rest.

A standard 12-lead electrocardiogram (ECG) was registered in all patients. QT interval measurement was done in lead II or V5 where it was best seen. The QTc interval was calculated by using Bazett's formula in patients

with SR where heart rate (HR) was between 60 to 100 beats per minute ($QTc = QT/(RR^{0.5})$). If a patient had AF or HR differed from 60 to 100 beats per minute, the QTc was calculated by Framingham formula where QT interval measured from 3 consecutive cardiac cycles and then a mean value was used for analysis.

All patients underwent transthoracic echocardiography (TTE). The standard echocardiographic parameters were obtained by utilizing the techniques recommended by current guidelines [6], especially: LV EF, left and right atrium diameter (LA and RA, respectively).

After the RFCA, all patients received antiarrhythmic drugs if there were no contraindications. The drugs were discontinued if no recurrent atrial tachyarrhythmia was detected after 3 months after procedure. All patients had anticoagulant treatment for at least 3 months after the RFCA and PT for concomitant chronic HF.

The aim of the ablation procedure was to achieve isolation of all pulmonary veins and to restore sinus rhythm. Additional ablation lesions were made at the discretion of the operators.

Outpatient follow-up and electrocardiograms were performed at 6, 12, 24 months intervals thereafter. ECHO measurements were performed the day before RFCA or Day 0 is the time of the baseline visit for the patients from control group and 24 month follow-up. Recurrence of AF was defined as any episode of atrial arrhythmia that lasted longer than 30 seconds, in accordance of recent guidelines [5].

The obtained data after the formation of the database was processed in Microsoft Excel, SPSS 23.0. Distributions of quantitative variables are described as means \pm standard deviation (sd) or by median and interquartile range and compared using the Mann-Whitney U test. The results were indicated statistical significance for $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

In total, 194 patients with AF and CHF with pLVEF were included in this study. Of those, 136 patients were done AF RFCA and the rest 58 ones from control group received pharmacological rhythm control therapy (PRCT). Baseline characteristics are shown in table 1.

Table 1

Baseline characteristics of the study population

Characteristics	Ablation group Total n = 136 sd, %	Control group Total n = 58 sd, %	P value
Age (years)	59,4 ± 9,1	56,4 ± 8,9	0,068
Male sex, %	46,3	46,6	0,988
Body mass index (kg/m ²)	28,2 ± 5,1	29,3 ± 5,4	0,510
AF duration (months)	53,2 ± 45,8	51,4 ± 46,6	0,364
Frequency of paroxysms per month	10,7 ± 10,2	4,6 ± 4,9	0,001
Paroxysmal	58(42,6)	15(25,9)	0,001
Persistent	71(52,2)	16(27,5)	
Long standing persistent	2(1,5)	27(46,6)	
Permanent	1(0,7)	-	
Mean NYHA class HF	1,83 ± 0,6	2,1 ± 0,7	0,72
Mean EHRA score before ablation	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,6	0,001
Mean CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,5 ± 1,3	2,7 ± 1,6	0,625
Mean HAS-BLED	1,7 ± 0,9	2,1 ± 0,8	0,126
Coronary artery disease	48(35,2)	10(17,2)	0,016
Hypertension	98(72,1)	43(74,1)	0,825
Diabetes mellitus	18 (13,2)	8(13,8)	0,917
Stroke/Transient ischemic attack before ablation	13(9,6)	5(8,6)	0,802
Systolic blood pressure (SBP), mmHg	131,6 ± 13,5	132,5 ± 21,4	0,948
Diastolic blood pressure (DBP), mmHg	82,2 ± 7,9	85,3 ± 12,7	0,127
HR, bpm	80,4 ± 24,5	84,5 ± 20,6	0,068
PR(Q), ms	161,1 ± 22,8	157,8 ± 22,3	0,772
QRS, ms	89,6 ± 13,8	82,6 ± 13,6	0,001
QTc, ms	412,9 ± 48,8	496,4 ± 45,5	0,001
LVEF, %	62,8 ± 8,1	56,8 ± 8,2	0,0001
LA diameter, cm	4,3 ± 0,7	4,2 ± 0,6	0,988
RA diameter, cm	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,6	0,140

There was no differences between groups in age (59,4 ± 9,1 in the ablation group and 56,4 ± 8,9 in the control group, p = 0,068) and gender (46,3 % were male in the ablation group and 46,6 % in the control group, p = 0,988).

The AF duration was equal in the both groups (53,2 ± 45,8 months vs. 51,4 ± 46,6; p = 0,364).

In RFCA group prevailed paroxysmal and persistent form of AF (42,6 % vs. 25,9 % and 52,2 % vs. 27,5 %; p = 0,001), meanwhile long

standing persistent form of AF were more common for PRCT group (1,5 % vs. 46,6 %; p = 0,001).

Patients on PRCT were significantly more symptomatic for HF in comparison to RFCA patients (the average value of NYHA class HF 2,2 ± 0,7 vs. 1,8 ± 0,6; p = 0,019) (Figure 1), but AF for itself were more symptomatic in RFCA group (the average value of EHRA 3,1 ± 0,5 vs. 2,9 ± 0,6; p = 0,001) (Figure 2).

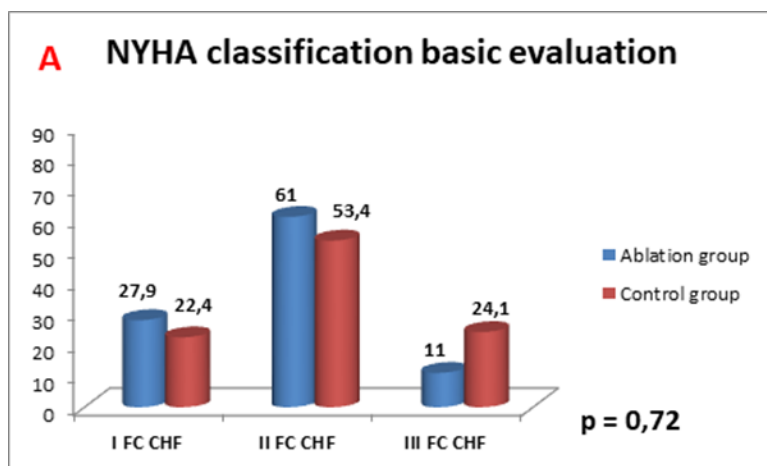


Fig. 1. NYHA score in groups at the basic patient's evaluation

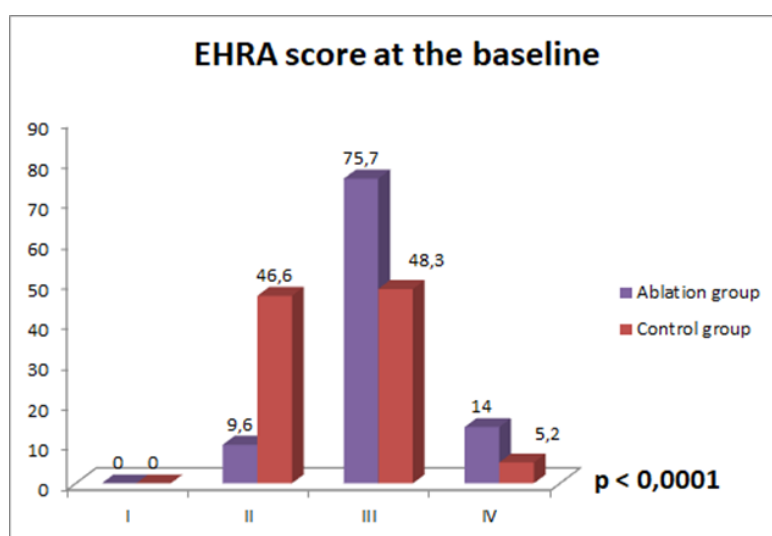


Fig. 2. EHRA class at the baseline

The vast majority of patients in both groups had a history of hypertension (72,1 % in the ablation group and 74,1 % in MT group; $p = 0,825$). The history of coronary artery disease were more frequent in the RFCA group (35,2 % vs. 17,2 %; $p = 0,016$). ECG data showed significantly longer QTc interval in the control group ($496,4 \pm 45,5$ ms vs. $412,9 \pm 48,8$; $p = 0,001$) and shorter QRS complex duration ($82,6 \pm 13,6$ ms vs. $89,6 \pm 13,8$; $p = 0,001$). ECHO parameters were comparable between the two groups, except for the LVEF – it was significantly higher in the RFCA group ($62,8 \pm 8,1\%$ vs. $56,8 \pm 8,2\%$, $p = 0,001$).

As data showed, BMI, mean CHA2DS2VASc, HAS-BLED scores, SBP, DBP, HR, the percentages of diabetes, stroke/TIA were comparable between the two groups.

Among patients with CHF with pLVEF who underwent RFCA and were followed-up 24 months 52,9 % of patients remained free of AF recurrence; while in the control group the AF-recurrence number had reached 93 % (table 2); the time of AF recurrence were earlier in the control group ($5,5 \pm 4,3$ months versus (vs.) $10,6 \pm 6,2$ months; 0,001) (table 2).

Table 2

The rate of AF recurrence in groups at 24-months follow-up

Parameters	Ablation group Total, n = 136	Control group Total, n = 58	P value
AF recurrence	64(47,1)	54(93)	0,001
Time of AF recurrence	$10,6 \pm 6,2$	$5,5 \pm 4,3$	0,001

At the 24 months follow-up NYHA class (Figure 3), as well as EHRA score (Figure 4). significantly improved in ablation group

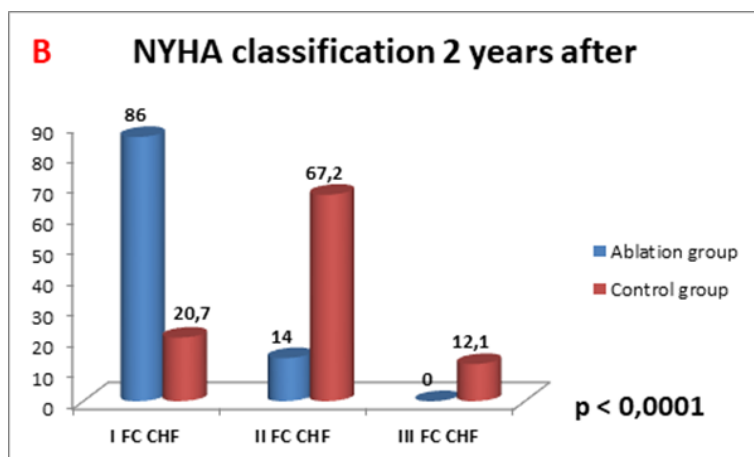


Fig. 3. NYHA score in groups 2 years after ablation

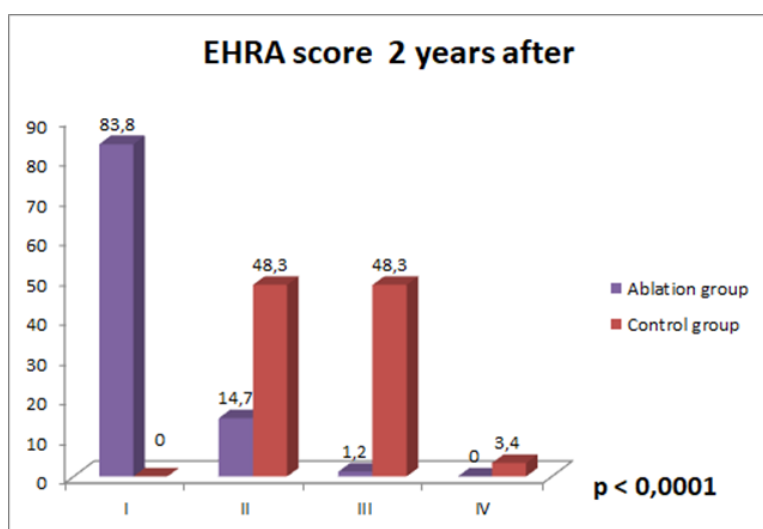


Fig. 2. EHRA class 2 years after

Follow-up echocardiography was performed at 24 months after the initial procedure/evaluation and was revealed that median absolute increase of LVEF from baseline in the RFCA group was

1,42 %, while in the control group – median absolute decrease -1,6 %, but this results were not statistically significant (p = 0,324) (Figure 5).

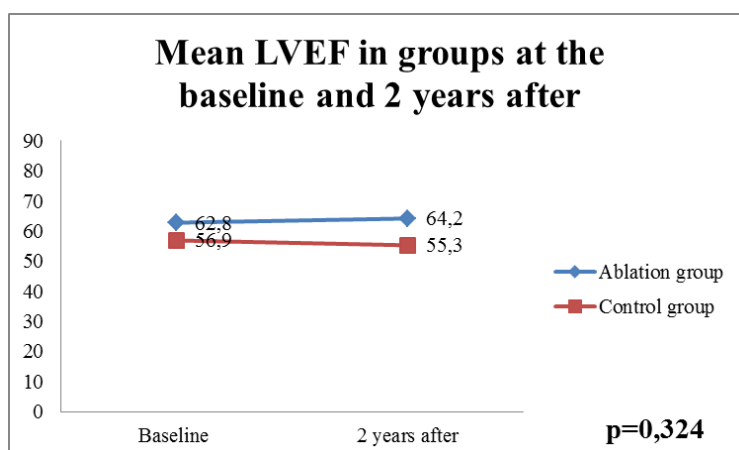


Fig. 5. The dynamics of mean LVEF in groups at the baseline and 2 years after

Our study showed that radiofrequency catheter ablation for AF in patients with CHF with pLVEF associated with the long-term freedom from AF-recurrences, improved the clinical course of HF according NYHA class, the AF-related symptoms itself according EHRA score.

Several trials have reported improvements in clinical course with catheter ablation. In the CASTLE-AF trial (Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation) was found catheter ablation for atrial fibrillation in patients with heart failure was associated with reduced the burden of atrial fibrillation, increased the distance walked in 6 minutes, and improved the LVEF. But this trial focused on the patients with HF with reduced LVEF at the baseline [7].

SARA study showed catheter ablation was superior to medical therapy as a strategy for maintenance of sinus rhythm in patients with persistent AF at 12-month follow-up and improved symptoms and quality of life in patients with symptomatic AF and reduces arrhythmia recurrence. Furthermore, CA had an acceptable safety profile according to the latest international registries [8].

Tachycardia affects the diastolic function by causing incomplete relaxation whereby the

myocardium remains in a constant activated state that can be described as a partial or diastolic contracture. Lack of an atrial contribution to the ventricular filling can further worsen the diastolic function. Therefore, theoretically, HFpEF patients may obtain a greater benefit from rhythm control. However, there is a paucity of data available regarding the impact of catheter ablation on HFpEF [9].

In the study [10] the single procedure AF ablation and post-ablation AF freedom was the sole predictor of LV reverse remodeling after the procedure, which highlighted the importance of rhythm control on LV reverse remodeling.

CONCLUSIONS

1. Radiofrequency catheter ablation for rhythm control strategy in patients with heart failure with preserved left ventricle ejection fraction and atrial fibrillation associated with improvement the clinical course according NYHA class of heart failure comparing with pharmacological therapy, while improvement of left ventricle function is not statistically significant in this case.

2. Radiofrequency catheter ablation as a rhythm control strategy is more effective for prevention atrial fibrillation recurrences and atrial fibrillation-related symptoms itself.

REFERENCES

1. Batul S, Gopinathannair R. Atrial Fibrillation in Heart Failure: a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circulation Journal*. 2017; 47 (5): 644–662. DOI: 10.4070/kcj.2017.0040
2. Park J, Lee J, Yang P, Kim T, Shin E, Park J, Uhm J, Joung B, Lee M and Pak H (2017). Good responders to catheter ablation for long-standing persistent atrial fibrillation: Clinical and genetic characteristics. *Journal of Cardiology*, 69 (3), pp. 584–590. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.04.017
3. Shah S, Moosa P, Fatima M, Ochani R, Shahnawaz W, Jangda M et al. Atrial fibrillation and heart failure- results of the CASTLE-AF trial. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2018; 8 (4): 208–210. DOI:10.1080/20009666.2018.1495979
4. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37 (27): 2129–2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
6. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28 (1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
7. Marrouche N, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378 (5): 417–427. DOI:10.1056/nejmoa1707855

8. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal*. 2013; 35 (8): 501–507. DOI:10.1093/eurheartj/ehd457
9. Cha Y, Wokhlu A, Asirvatham S, Shen W, Friedman P, Munger T et al. Success of Ablation for Atrial Fibrillation in Isolated Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011; 4 (5): 724–732. DOI: 10.1161/circep.110.960690
10. Ichijo S, Miyazaki S, Kusa S, Nakamura H, Hachiya H, Kajiyama T et al. Impact of catheter ablation of atrial fibrillation on long-term clinical outcomes in patients with heart failure. *Journal of Cardiology*. 2018; 72 (3): 240–246. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.02.012

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ПІСЛЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ КАТЕТЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Золотарьова Т. В., Бринза М. С.

Вступ. Нещодавні рандомізовані контрольовані дослідження дозволяють припустити, що катетерна абляція фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) призводить до поліпшення функції лівого шлуночка, фізичного навантаження та якості життя, але вони були зосереджені на СН із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Мета. Вивчити клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду після радіочастотної катетерної абляції при фібриляції передсердь.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 194 пацієнта із ФП та хронічною СН зі збереженою фракцією викиду: 136 пацієнтів – пройшли катетерну абляцію (КА) з приводу ФП; 58 – контрольна група, яка продовжувала фармакологічну терапію (ФТ) для стратегії контролю ритму. Усі пацієнти мали NYHA клас СН I, II або III, ФВЛШ > 40%. Базові характеристики включали демографічні та клінічні дані, результати ехокардіографії та електрокардіографії.

Результати. Пацієнти з ФТ мали значно більшу симптоматику щодо СН у порівнянні з пацієнтами із КА (середнє значення СН за класом NYHA $2,2 \pm 0,7$ проти (пр.) $1,8 \pm 0,6$; $p = 0,019$), але перебіг ФП був більш симптоматичним у групі КА (середнє значення EHRA $3,1 \pm 0,5$ пр. $2,9 \pm 0,6$; $p = 0,001$). На 24-місячному етапі спостереження в групі КА 52,9 % пацієнтів не мали рецидивів ФП, тоді як в контрольній групі лише 7 %. Через 24 місяці подальшого спостереження клас NYHA значно покращився в групі абляції, а також клінічний перебіг аритмії за класом EHRA. **Висновки.** Радіочастотна катетерна абляція покращує клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та зменшує інтенсивність симптомів, пов'язаних з фібриляцією передсердь.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцева недостатність, катетерна абляція, фібриляція передсердь, клінічний перебіг

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Золотарьова Тетяна Володимирівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, просп. Ак. Курчатова, 29, к. 1, пов. 3, кімн. 1, Харків, Україна, 61108. e-mail: tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6226-6769>

Бринза Марія Сергіївна, кандидат медичних наук, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, просп. Ак. Курчатова, 29, к. 1, пов. 3, кімн. 1, Харків, Україна, 61108. e-mail: m.brynza@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ ФИБРИЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Золотарева Т. В., Брынза М. С.

Введение. Последние рандомизированные контролируемые исследования позволяют предположить, что катетерная абляция фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) приводит к улучшению функции левого желудочка, физической нагрузки и

качества жизни, но они были сосредоточены на СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Цель. Изучить клиническое течение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса после радиочастотной катетерной абляции при фибрилляции предсердий.

Материалы и методы. В исследование было включено 194 пациента с ФП и хронической СН с сохраненной ФВ: 136 пациентов – прошли катетерную абляцию (КА) по поводу ФП; 58 – контрольная группа, которая продолжала фармакологическую терапию (ФТ) для стратегии контроля ритма. Все пациенты имели NYHA класс СН I, II или III, ФВЛЖ > 40 %. Базовые характеристики включали демографические и клинические данные, результаты эхокардиографии и электрокардиографии.

Результаты. Пациенты с ФТ имели значительно большую симптоматику по СН по сравнению с пациентами с КА (среднее значение СН по классу NYHA $2,2 \pm 0,7$ против (пр.) $1,8 \pm 0,6$; $p = 0,019$), но течение ФП было более симптоматичным в группе КА (среднее значение EHRA $3,1 \pm 0,5$ пр. $2,9 \pm 0,6$; $p = 0,001$). На 24-месячном этапе наблюдения в группе КА 52,9 % пациентов не имели рецидивов ФП, тогда как в контрольной группе только 7 %. Через 24 месяца последующего наблюдения класс NYHA значительно улучшился в группе абляции, а также клиническое течение аритмии по данным класса EHRA.

Выводы. Радиочастотная катетерная абляция улучшает клиническое течение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и уменьшает интенсивность симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, катетерная абляция, фибрилляция предсердий, клиническое течение

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотарёва Татьяна Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, просп. Ак. Курчатова, 29, к. 1, эт. 3, комн. 1, Харьков, Украина, 61108. e-mail: tatiana.zolotarova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6226-6769>

Брынза Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, просп. Ак. Курчатова, 29, к. 1, эт. 3, комн. 1, Харьков, Украина, 61108. e-mail: m.brynza@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-3600>

Clinical case

UDK 616.12-008.1

DOI: 10.26565/2313-6693-2020-40-15

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ФРЕДЕРІКА НА ТЛІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЗА ВІДСУТНОСТІ АДЕКВАТНОЇ ТЕРАПІЇ

Главатских Т. С., Шоп І. В., Дерієнко Т. А., Картвелішвілі Г. Ю.

Фібриляція передсердь у осіб похилого та старечого віку є однією з найбільш частих причин декомпенсації серцевої діяльності. Також вона може призводити до раптової серцевої смерті та тромбоемболії життєво важливих органів. Такі супутні патології, як дифузний кардіосклероз, міокардит або кардіоміопатія, вроджені або набуті вади клапанного апарату серця, патологія ендокринної системи, хронічні обструктивні захворювання бронхолегеневого апарату, злоякісний перебіг артеріальної гіпертензії або її рефрактерність до терапії, безконтрольний прийом антиаритмічних препаратів, можуть ускладнювати перебіг фібриляції передсердь приєднанням поперечної атріовентрикулярної блокади, що називається синдромом Фредеріка. У даній статті представлений випадок клінічного спостереження безконтрольного перебігу фібриляції передсердь з подальшим розвитком і прогресуванням вираженої недостатності кровообігу на тлі приєднання повної атріовентрикулярної блокади. Такий важливий фактор, як дотримання медичних рекомендацій може тривалий час компенсувати різні патологічні стани без нанесення значної шкоди здоров'ю, чим знехтувала пацієнтка з розглянутого клінічного випадку. Запущений перебіг артеріальної гіпертензії, ймовірно, запустив каскад морфологічних змін структур серця, що в подальшому призвело до формування фібриляції передсердь, розвитку серцевої недостатності і приєднання повної атріовентрикулярної блокади. Поява ритмічності частоти серцевих скорочень, яка характерна для даного порушення провідності, часто сприймається як помилкове відновлення ритму при раніше існуючій фібриляції передсердь, що може ускладнювати своєчасну діагностику стану, особливо, при відсутності характерних для повної атріовентрикулярної блокади синкопальних станів. Ризики тромбоемболічних ускладнень і раптової серцевої смерті такі ж високі, як при ізольованій фібриляції передсердь. В ході обстеження пацієнтки були визначені абсолютні показання для трансплантації штучного водія ритму. В подальшому збільшення хвилинного об'єму крові і серцевого викиду очікувано призвело до поліпшення клінічного перебігу хвороби та самопочуття, проте раніше існуючий розлад гемодинаміки тривалого характеру у даної пацієнтки, призвів до незворотної декомпенсації серцевої недостатності, що несприятливо позначається на віддаленому прогнозі для життя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, атріовентрикулярна блокада, електричний кардіостимулятор, серцева недостатність

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Главатських Тетяна Станіславівна, асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: tsglavatskih@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8368-1363>

Шоп Ірина В'ячеславівна, к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: anuri.sh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>

Дерієнко Тетяна Анатоліївна, к.м.н., асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: derienko.1990@gmail.com,

Картвелішвілі Ганна Юріївна, к.м.н., лікар І кардіологічного відділення Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 Філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця», пров. Балакірєва, 5, Харків, 61103

ВСТУП

Зі збільшенням чисельності старіючого населення спостерігається збільшення кількості пацієнтів з фібриляцією перед-

сердь (ФП). Так, серед осіб молодого і літнього віку її частота коливається в середньому до 2 %. Серед старшого покоління (старше 70 років) цей показник перевищує 25 % [1]. Синдром Фредеріка – це брадисистолічний варіант перебігу ФП в поєднанні з повною атріовентрикулярною блокадою (АВ). Поширеність синдрому Фредеріка у осіб з ФП досягає близько 1,5 % [2]. Серед можливих причин розвитку синдрому Фредеріка розглядають: ідіопатичний фіброз і склероз провідної системи серця (до 50 %), ішемічну хворобу серця (до 40 %), безконтрольний прийом антиаритмічних препаратів (Дигоксин, Дилтіазем, Метопролол, Пропранолол, Верапаміл), тривалу артеріальну гіпертензію (АГ), дисфункцію щитоподібної залози, обструктивні захворювання легень, синдром обструктивного апное уві сні, патологію клапанного апарату серця [3]. Залежно від рівня водія ритму, довгий час синдром Фредеріка може протікати латентно. Більш того, у пацієнтів з тахісистолічним варіантом перебігу ФП хвилю покращує суб'єктивні відчуття, залишаючись, однак, небезпечним для життя станом, що підвищує ризик епізодів асистолії, клінічними прояви якої можуть варіювати від почуття запаморочення, синкопальних станів до раптової смерті [2, 4]. Прикладом особливостей розвитку і перебігу синдрому Фредеріка на тлі коморбідної патології є проведене власне клінічне спостереження.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка, 77 років (1943 р.н.), при плановій госпіталізації в кардіологічне відділення скаржилася на виражене відчуття слабкості, періодично відчуття запаморочення, задишку в стані спокою, що посилюється в горизонтальному положенні, набряки нижніх кінцівок.

Анамнез хвороби. З 1990 р. вперше стала відзначати підвищення рівня артеріального тиску на тлі психоемоційних навантажень з максимальними цифрами 220/140 мм рт. ст. Амбулаторне лікування через низьку прихильність пацієнтки до терапії було малоефективне. З 1996 р. перебіг захворювання погіршився внаслідок приєднання ФП, з приводу чого амбулаторно був призначений Дигоксин. Надалі захворювання характеризувалося кризовим перебігом артеріальної гіпертензії, епізодами серце-

биття з почуттям «завмирання серця», періодичною появою набряків нижніх кінцівок. У 2002 році була госпіталізована з діагнозом: Гіпертонічний криз (не ускладнений), постійна форма фібриляції передсердь. Тоді ж діагностований аутоімунний тиреоїдит з гіпофункцією щитоподібної залози (підвищення тиреотропного гормону при нормальному рівні Т3, Т4). При виписці був рекомендований: L-Тироксин 50 мкг/добу, Гіпохлортіазид 12,5 мг, Дигоксин 1,25 мг/добу. Для корекції рівня артеріального тиску був призначений Лізіноприл, на тлі прийому якого у пацієнтки розвинувся сухий кашель і даний препарат був замінений на Амлодипін 5 мг/добу. У зв'язку з розвитком геморагічного синдрому у вигляді появи синців, в терапії також був скасований Варфарин і призначений Клопідогрель. Протягом 3-х років пацієнтка дотримувалася лікарських рекомендацій, на тлі чого стала відзначати поліпшення стану. Однак, поступово стала порушувати регулярність прийому антигіпертензивних препаратів, самотійно скасувала L-тироксин. Надалі, до 2019 року, відзначала прогресування хвороби у вигляді появи і наростання задишки при звичайному фізичному навантаженні, відчуття запаморочення і головний біль при підвищенні цифр АТ, відчуття перебоїв і почуття уповільненого серцебиття, наростання набряків нижніх кінцівок, з приводу чого неодноразово зверталася до лікаря. Від рекомендованої госпіталізації відмовлялася.

У вересні 2019 р. у зв'язку з погіршенням стану, була в плановому порядку госпіталізована в Харківську клінічну лікарню на ЗД-транспорті № 1, де при добовому моніторингу були виявлені на тлі постійної форми ФП епізоди асистолії тривалістю 2,8–4,5 мс, брадисистолія з частотою шлуночкових скорочень 35–40 уд/хв, епізоди повної блокади атріовентрикулярної провідності. Пацієнтці була рекомендована імплантація постійного електричного кардіостимулятора (ЕКС). Однак, з особистих міркувань пацієнтка відмовилася від процедури. Стан пацієнтки було частково медикаментозно компенсовано, амбулаторно рекомендовано: Клопідогрель, Амлодипін, Дигоксин, Торасемід, Аторвастатин.

У квітні 2020 року після чергового погіршення стану у вигляді вираженого почуття слабкості, задишки при помірному фізичному навантаженні і посилення її в горизонтальному положенні, виражених набряків нижніх кінцівок, нестабільності цифр АТ, була планово госпіталізована для корекції лікування.

Анамнез життя. Інфекційні захворювання, цукровий діабет, оперативні втручання, гемотрансфузії, шкідливі звички заперечує. Спадковий анамнез не обтяжений. Алергологічний анамнез: шкірні висипання по типу кропив'янки після прийому Пеніциліну.

Об'єктивний огляд. Загальний стан – середньої важкості; положення тіла – ортомное; шкірні покриви – бліді з жовтяничним відтінком. При дослідженні антропометричних даних виявлено абдомінальне ожиріння (ІМТ = 33 кг/м², окружність талії – 100 см). Перкуторно над легеньми: притуплення легеневого звуку в задньо-нижніх відділах; аускультативно – поодинокі хрипи в тому ж місці. Частота дихання – 20/хв. При перкусії області серця – розширення меж відносної серцевої тупості в поперечнику на 2 см; аускультативно – тони ритмічні, приглушені;

акцент ІІ тону над легеневою артерією; систолічний шум на верхівці серця. АТ на обох руках 140/90 мм рт.ст. (на тлі прийому гіпотензивної терапії). ЧСС 50 уд/хв. Пульс на променевій артерії 45 уд/хв. Дефіцит пульсу 5 уд/хв. При пальпації абдомінальної області: живіт м'який, безболісний; печінка щільної консистенції, край закруглений, виступає з-під краю реберної дуги на 4–5 см.

Результати лабораторно-інструментального обстеження. За даними клінічного аналізу крові були виявлені зміни, типові для гіпохромної анемії (таб. 1). Результати ЕХО-кардіографії свідчать про тривалу декомпенсацію серцево-судинної системи, на що вказують виражені гемодинамічні зміни незворотного характеру у вигляді дилатації камер серця з розвитком недостатності клапанного апарату (таб. 2). При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) виявлена гепатоспленомегалія (таб. 3).

При проведенні добового моніторингу за Холтером були виявлені аритмії нетипові для здорових людей, в тому числі ФП з епізодами повної АВ-блокади (мал. 1, 2).

Таблиця 1

Клінічний аналіз крові

Показник	Результат	Норма (жінки)	Інтерпретація
Гемоглобін	90 г/л	120–140 г/л	Типово для: • Залізодефіцитна • В ₁₂ -дефіцитна • Фолієводефіцитна • Гемолітична • Анемія при хронічних захворюваннях
Еритроцити	3,1*10¹² г/л	3,9–4,7 Т/л	
MCV	75,47 fl	80–100 fl	
MCH	23,2 pg	28–36 pg	
Гематокрит	30 %	36–42 %	

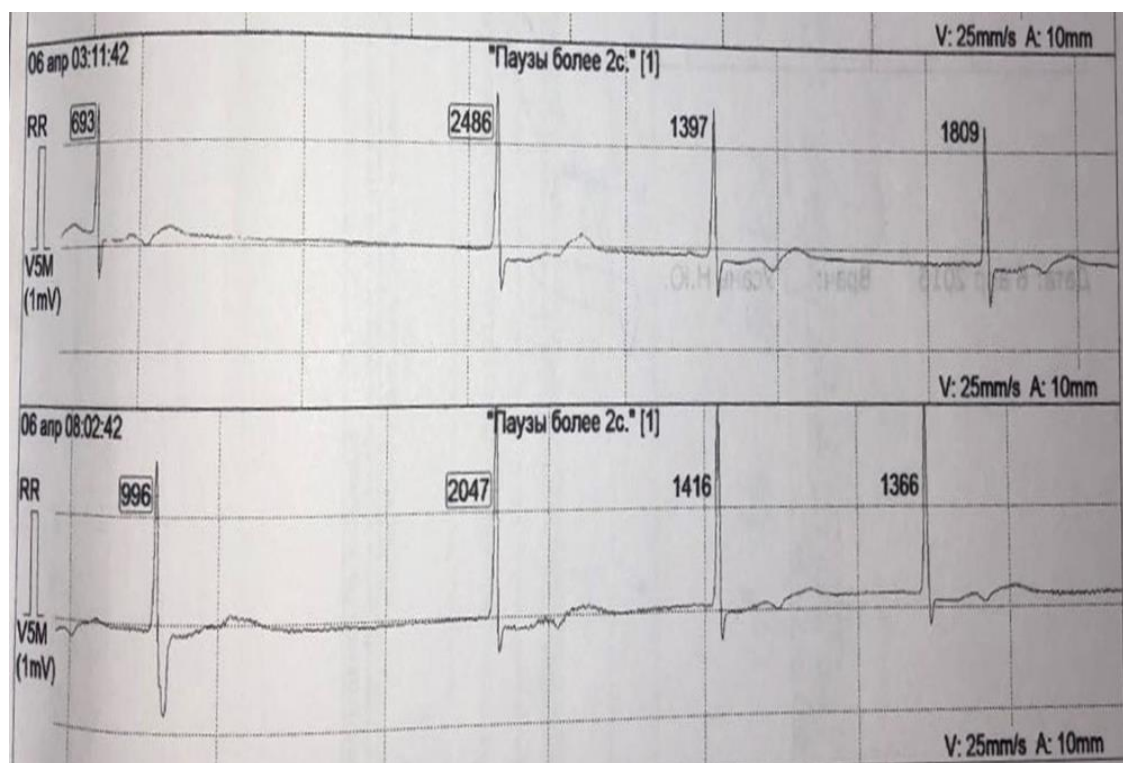
Таблиця 2

ЕХО – кардіографія

Показники	Зміни	Норма
Склеротичні зміни	Склеротичні зміни стінок аорти, створок аортального та мітрального клапанів	
Дилатація висхідного відділу аорти	42,5 мм	20–37 мм
Дилатація передсердь: правого лівого	55 мм 60 мм	до 39 мм
Дилатація правого шлуночка	39 мм	9–26 мм
Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ЛШ): Задня стінка ЛШ (діастола) Міжшлуночкова перетинка	16,6 мм 16 мм	6–11 мм 6–11 мм
Мітральна регургітація	3–4 ступінь	
Трикуспідальна регургітація	3 ступінь	
Регургітація на клапані легеневої артерії	3 ступінь	
Скоротлива здатність ЛШ	EF = 50 %	

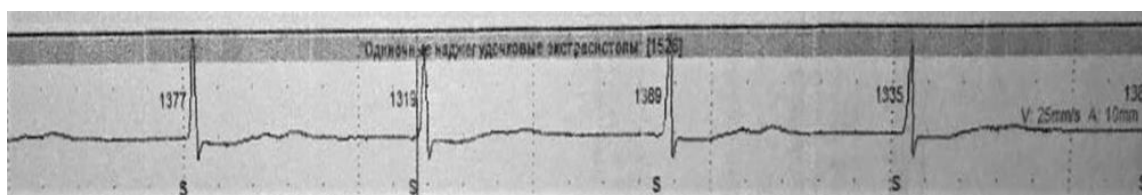
УЗД ОЧП

Показник	Зміни	Норма
Печінка	Косо-вертикальний розмір: правої долі – 214 мм лівої долі – 105 мм	до 150 мм до 65 мм
Селезінка	68 × 156 мм	55 × мм



Мал. 1. Добовий моніторинг ЕКГ (до імплантації ЕКС)

Висновок обстеження: Епізоди асистолії (R-R від 2004 до 2770 (в середньому 2144) мсек). Всього: 17 (1 в годину).



Мал. 2. Добовий моніторинг ЕКГ (до імплантації ЕКС)

Висновок обстеження: повна АВ-блокада

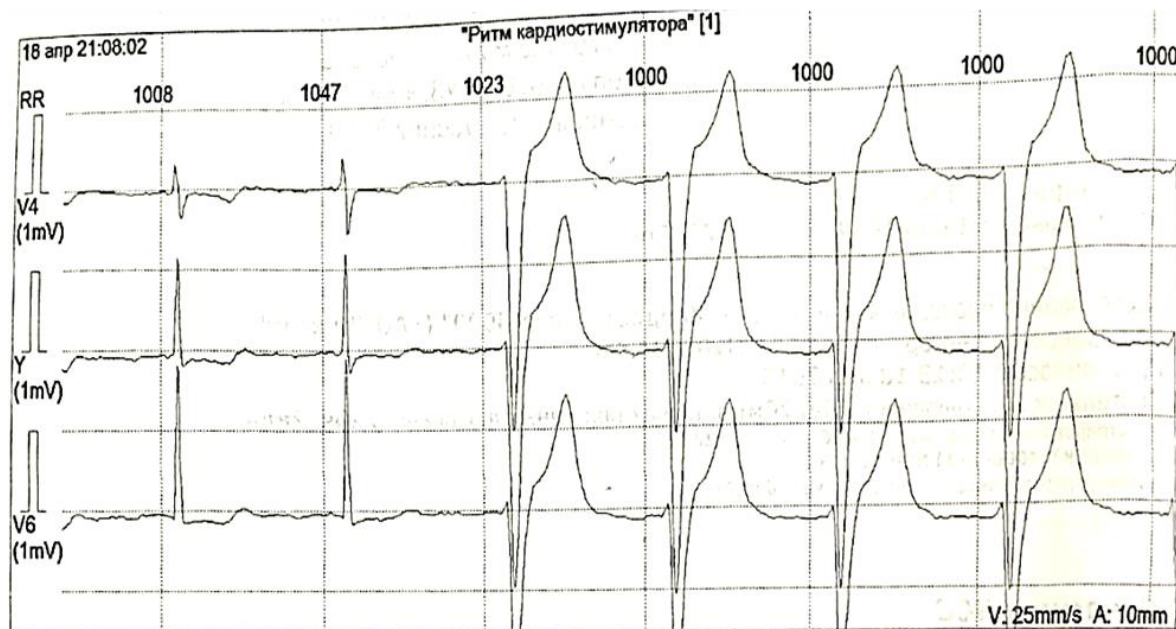
Лікування в стаціонарі. З огляду на клінічну симптоматику, зміни, виявлені при об'єктивному і інструментальному обстеженні, пацієнтці було запропонована операція по установці штучного водія ритму. Після отримання згоди був

встановлений електричний однокамерний ЕКС Effecta S в режимі demand (VVI) («на вимогу»), що передбачає активацію стимулятора при збільшенні тривалості інтервалу R-R більше 1000 мсек.

Під час наступного моніторингу ЕКГ зареєстровані поодинокі екстрасистоли, епізоди ФП з ритмом ЕКС, що заміщує (малюнок 3).

Після стабілізації стану пацієнтка була виписана з наступними рекомендаціями: Торасемід 10 мг, Спіронолактон 25 мг,

Амлодипін 5 мг Дигоксин 0,0625 мг/сут, Клопідогрель 75 мг, L-тироксин 25 мг, Силденафіл 25 мг в 2 прийоми (для зменшення явищ легеневої гіпертензії); контроль роботи ЕКС в динаміці; консультація гематолога.



Мал. 3. Добовий моніторинг ЕКГ після імплантації ЕКС

Висновок обстеження: фібриляція передсердь та ритм кардіостимулятора під час спостереження з ЧСС від 60 до 110 (середня 70) уд/хв.

Діагноз. Основний: Ішемічна хвороба серця. Синдром Фредеріка. Імплантація постійного ЕКС (05.02.19). Гіпертонічна хвороба III стадії, 3 ступеня, кардіоваскулярний ризик 4. Хронічна серцева недостатність II Б стадії, III-IV функціональний клас. Супутній: Гіпохромна анемія. Субклінічний гіпотиреоз.

ОБГОВОРЕННЯ

Синдром Фредеріка на тлі попередньої ФП часто може протікати зі стертою клінічною симптоматикою, що в ряді випадків ускладнює своєчасну діагностику стану. Загальний стан пацієнта багато в чому залежить від частоти шлуночкових скорочень (ЧШС). При локалізації водія ритму, що заміщує поблизу атріовентрикулярного вузла рівень ЧШС корелює в межах 50–60 уд/хв, що на тлі тахісistolічної форми ФП з характерними для неї ознаками (почуття серцебиття, перебої в серцевій

діяльності, дискомфорт в області серця) може сприйматися пацієнтом, і навіть лікарем (при об'єктивному огляді), як синусовий ритм, що відновився, в т. ч. через характерну для АВ-блокади регулярності серцевого ритму [3, 4]. Такий варіант перебігу синдрому Фредеріка асоційований з відносно більш сприятливим перебігом, в основному, за рахунок суб'єктивних відчуттів пацієнта. При ЧШС до 30 уд/хв (водій ритму – пучок Гіса, волокна Пуркінє) самопочуття пацієнта, як правило, різко погіршується внаслідок недостатності кровообігу (знижений хвилинний обсяг крові) і розвитку гіпоксії головного мозку, що клінічно проявляється відчуттям запаморочення, слабкістю, втратою свідомості (синдром Моргань-Адамса-Стокса) [4, 5].

У представленому клінічному випадку у пацієнтки було кілька тригерних факторів для виникнення синдрому Фредеріка:

тривалий стаж артеріальної гіпертензії (більше 20 років), патологія щитоподібної залози (гіпотиреоз), постійна форма ФП, декомпенсована СН в поєднанні з безконтрольним прийомом лікарських препаратів, в т.ч. антиаритмичних (Дигоксин). Повна АВ-блокада мала тимчасовий характер, що, ймовірно, також сприяло пізній діагностиці синдрому.

Згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів, пацієнтам з повною АВ-блокадою абсолютно показана імплантація штучного водія ритму [6, 7].

Надзвичайно важливим у подібних випадках є вибір оптимальної стимулюючої системи: однокамерний стимулятор шлуночка, одно- або двокамерний стимулятор передсердя. Наявність у пацієнтки АВ-блокади на тлі попередньої постійної форми ФП є показанням для установки однокамерного шлуночкового стимулятора (VVI) [6]. Очікуваний результат лікування передбачає підвищення функціональних можливостей пацієнта за рахунок нормалізації серцевого викиду і хвилинного обсягу крові. Прогноз для життя відносно несприятливий, в зв'язку з

наявністю вираженої СН прогресуючого характеру з незворотними структурними змінами в серці [5].

ВИСНОВКИ

Поширеність аритмій зі збільшенням віку пацієнта, часто наявність супутньої патології у даного вікового контингенту, а також високі ризики несприятливого результату перебігу фібриляції передсердь (серцева недостатність з декомпенсацією, тромбоемболічні ускладнення з подальшим зниженням рівня фізичної працездатності і підвищенням собівартості лікування) вимагають від лікаря доступного пояснення пацієнтові суті захворювання і небезпеки в разі низької прихильності до лікувальних рекомендацій [7]. У вищеописаному клінічному випадку наочно представлений приклад недбалого ставлення до свого здоров'я з боку пацієнта, що в кінцевому підсумку призвело до незворотних структурних змін серцево-судинної системи і відповідно до несприятливого прогнозу навіть після застосування кардіостимулятора.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei та ін. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Eur Heart J. [Електронний ресурс]. 2016 Жовт [цитовано 2020 черв. 17]; 38 (37): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Рубан Н. Н., Кушнарева Л. В. Ведение пациента с синдромами Фредерика и удлинённого интервала QT. [Електронний ресурс]. 2013 [цитовано 2020 черв. 17]. Доступно на: http://ekhnuir.univer.kharkov.ua/bitstream/123456789/9577/2/Sindrom_Frederika_dec_2013.pdf
3. Гуровая А. А., Ткаченко В. В., Гетманец А. С.. Постоянная брадисистолическая фибрилляция предсердий у пациента с мультиморбидной патологией [Електронний ресурс]. 2018 [цитовано 2020 черв. 17]. Доступно на: <https://core.ac.uk/download/pdf/157764466.pdf>
4. Жарінов О., Куць В., Мохначова Н., Грицай О. Діагностика атріовентрикулярних блокад. Показання до кардіостимуляції. Журн. Кардіохіп. та інтервен. кард. [Електронний ресурс]. 2015 [Цитовано 2020 черв. 17]; № 1: 43–55. Доступно на: <http://csic.com.ua/images/pdf/2015/1-2015/Diagnosis-atrioventricular-block.pdf>
5. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D.. Anker та ін. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. [Електронний ресурс]. 2016 [Цитовано 2020 черв. 19]. 38 (37): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Ole-A Breithardt та ін. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), Eur Heart J. [Електронний ресурс]. 2013 Aug [цитовано 2020 черв. 19]. 34 (29): 2281–2329. DOI: 10.1093/eurheartj/eh150
7. Ларина В. Н., Леонова М. В., Бондаренкова А. А., Ларин В. Г.. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и

профілактика. [Електронний ресурс] 2020 [цитовано 2020 черв. 17] ;19 (2): 2398. Доступно на: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2398>

REFERENCES

1. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, Eur Heart J. [Internet]. 2016 oct [cited 2020 jun 17]; 38 (37): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Ruban NN. Vedenie patsienta s sindromami Frederika i udlinennogo intervala QT [Internet]. 2013 [cited 2020 jun 17]. Available from: http://ekhnuir.univer.kharkov.ua/bitstream/123456789/9577/2/Sindrom_Frederika_dec_2013.pdf (in Russian)
3. Gurovaya A. A., Tkachenko V. VIO, Hetmavet A. S.. Postoyannaya bradisistolicheskaya fibrillyatsiya predserdiy u patsienta s multimorbidnoy patologiyey [Internet]. 2018[cited 2020 jun 17]. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/157764466.pdf> (in Russian)
4. Jarinov O., Kuts V., Mohnachova N., Gritsay O.. Diagnostika atrioventrikulyarnih blokad. Pokazannya do kardiotimulyatsii. Kardiohir ta intervents kardiologiya J. [Internet]. 2015 [cited 2020 jun 17]. 1: 43–55 (in Russian). Available from: <http://csic.com.ua/images/pdf/2015/1-2015/Diagnosis-atrioventricular-block.pdf>
5. Piotr Ponikowski, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. [Internet]. 2016 [cited 2020 jun 17]. 38 (37): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
6. Michele Brignole, Angelo Auricchio, Gonzalo Baron-Esquivias, Pierre Bordachar, Giuseppe Boriani, Ole-A Breithardt, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), Eur Heart J. [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 jun 19]. 34 (29): 2281–2329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs150
7. Larina VN, Leonova MV, Bondarenkova AA, Larin VG. Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovascular Therapy and Prevention. [Internet] 2020 [cited 2020 jun 17]; 19 (2): 2398. (In Russ.) Available from: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2398>

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF FREDERICK'S SYNDROME ON THE BACKGROUND OF COMORBID PATHOLOGY IN THE ABSENCE OF ADEQUATE THERAPY

Hlavatskikh T. S., Shop I. V., Derienko T. A., Kartvelishvili H. Y.

Atrial fibrillation in old people is one of the most common causes of cardiac decompensation. It can also lead to sudden cardiac death and thromboembolism of vital organs. Comorbidities such as diffuse atherosclerosis, myocarditis or cardiomyopathy, congenital or acquired defects of the valvular apparatus of the heart, pathology of the endocrine system, chronic obstructive diseases of the bronchopulmonary apparatus, malignant course of arterial hypertension or its refractoriness to therapy, uncontrolled intake of antiarrhythmic drugs, can complicate the course of atrial fibrillation the addition of a transverse atrioventricular block, which is called Frederick's syndrome. This article presents a case of clinical observation of an uncontrolled course of atrial fibrillation with the subsequent development and progression of severe circulatory failure against the background of the addition of complete atrioventricular block. Such an important factor as adherence to medical recommendations can compensate for various pathological conditions for a long time without causing significant harm to health, which was neglected by the patient from the clinical case under consideration. The launched course of arterial hypertension probably launched a cascade of morphological changes in the structures of the heart, which subsequently led to the formation of atrial fibrillation, the development of heart failure, and the addition of complete atrioventricular block. The appearance of rhythm in the heart rate, which is characteristic of this conduction disturbance, is often perceived as an erroneous restoration of the rhythm in case of pre-existing atrial fibrillation; this can complicate the timely diagnosis of pathology, especially in the absence of syncope conditions characteristic of complete atrioventricular blockade. The risks of thromboembolic complications and sudden cardiac death are as high as those associated with isolated atrial fibrillation. During the examination of the patient, the absolute indications for transplantation of an artificial pacemaker were determined. Subsequently, an increase in the minute volume of blood and cardiac output, as

expected, led to an improvement in the clinical course of the disease and well-being, however, the pre-existing hemodynamic disorder of a long-term nature in this patient led to irreversible decompensation of cardiac activity, which adversely affects the long-term prognosis for life.

KEY WORDS: atrial fibrillation, atrioventricular block, electric pacemaker, heart failure

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ilavatskikh Tatyana S., Assistant of the Department of Internal Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svoboda pl., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: tsglavatskih@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8368-1363>

Shon Irina V., PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svoboda, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: anyri.sh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>

Deriyenko Tatiana A., PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svoboda, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: derienko.1990@gmail.com

Kartvelishvili Anna Y., Ph.D., doctor of the 1st cardiology department of the Kharkiv clinical hospital on railway transport No.1 of the Branch "Center for Health Protection" of PJSC "Ukrainian Railway", per. Balakireva, 5, Kharkiv, 61103

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ФРЕДЕРИКА НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ОТСУТСТВИИ АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Главатских Т. С., Шон И. В., Дериеенко Т. А., Картвелишвили А. Ю.

Фибрилляция предсердий у лиц пожилого и старческого возраста является одной из наиболее частых причин декомпенсации сердечной деятельности. Также она может приводить к внезапной сердечной смерти и тромбоэмболии жизненно важных органов. Такие сопутствующие патологии, как диффузный кардиосклероз, миокардит или кардиомиопатия, врожденные или приобретенные пороки клапанного аппарата сердца, патология эндокринной системы, хронические обструктивные заболевания бронхолегочного аппарата, злокачественное течение артериальной гипертензии или ее рефрактерность к терапии, бесконтрольный прием антиаритмических препаратов, могут осложнять течение фибрилляции предсердий присоединением поперечной атриовентрикулярной блокады, которая называется синдромом Фредерика. В данной статье представлен случай клинического наблюдения бесконтрольного течения фибрилляции предсердий с последующим развитием и прогрессированием выраженной недостаточности кровообращения на фоне присоединения полной атриовентрикулярной блокады. Такой важный фактор, как соблюдение медицинских рекомендаций может длительное время компенсировать различные патологические состояния без нанесения значительного вреда здоровью, чем пренебрегла пациентка из рассматриваемого клинического случая. Запущенное течение артериальной гипертензии, вероятно, запустил каскад морфологических изменений структур сердца, что в дальнейшем привело к формированию фибрилляции предсердий, развитию сердечной недостаточности и присоединению полной атриовентрикулярной блокады. Появление ритмичности частоты сердечных сокращений, которая характерна для данного нарушения проводимости, часто воспринимается как ошибочное восстановление ритма при ранее существующей фибрилляции предсердий, это может затруднять своевременную диагностику патологии, особенно при отсутствии характерных для полной атриовентрикулярной блокады синкопальных состояний. Риски тромбоэмболических осложнений и внезапной сердечной смерти такие же высокие, как при изолированной фибрилляции предсердий. В ходе обследования пациентки были определены абсолютные показания для трансплантации искусственного водителя ритма. В дальнейшем увеличение минутного объема крови и сердечного выброса ожидаемо привело к улучшению клинического течения болезни и самочувствия, однако существующее ранее расстройство гемодинамики длительного характера у данной пациентки, привело к необратимой декомпенсации сердечной деятельности, что неблагоприятно сказывается на отдаленном прогнозе для жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, электрический кардиостимулятор, сердечная недостаточность

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Главатских Татьяна Станиславовна, ассистент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: tsglavatskih@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8368-1363>

Шоп Ирина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: anyri.sh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2027-3335>

Дерненко Татьяна Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 06122, e-mail: derienko.1990@gmail.com,

Картвелишвили Анна Юрьевна, к.м.н., врач I кардиологического отделения Харьковской клинической больницы на железнодорожном транспорте № 1 Филиала «Центр охраны здоровья» ПАО «Украинская железная дорога», пер. Балакирева, 5, Харьков, 61103

FEATURES OF THE DIAGNOSIS OF MENIERE'S DISEASE ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Kharina Kateryna, Shepel Veronika, Sazonova Taisiia

Introduction. Meniere's disease is accompanied by a non-infectious pathology of the inner ear, during which can lead to systemic labyrinth dizziness, nausea, vomiting, hearing loss and tinnitus in one ear. It is a rare disease, affecting up to 200 cases per 100,000 people.

Aim. The purpose of this article was to analyze the clinical case of a patient with Meniere's disease.

Materials and methods. Patient S., was admitted to the Department of Vascular Pathology of the Brain and Rehabilitation of the State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine» with complaints of regular attacks of systemic vertigo with a frequency of up to 7 times a week lasting 1–4 hours, sometimes accompanied by vomiting, constant noise and whistling in the left ear. He considers himself ill since 05.11.19, when during training in the gym there was the first case of dizziness and vomiting, which lasted 3 hours. In August 2019, the attacks continued, became more frequent and prolonged, passed on their own, sometimes in a specific position of the head - the head tilted forward with the neck stretched out. Neurological examination revealed that the palpebral fissures and pupils were equal. Eye movements are full, painless. Convergence insufficiency was examined. Corneal reactions are reduced. Horizontal positioning nystagmus was examined. There are no pathological signs, no sensory disturbances. The patient performed coordination tests with uncertainty. The patient showed unsteadiness during Romberg's test. The patient felt pain during the palpation of paravertebral points. The patient experienced exaggerated changes in mood.

Results. 1. Brain MRI results showed a thinning and a decrease in the MR signal on T2 from the cochlea of the inner ear to the left. CT scanning of the mastoid processes revealed an increased density of bone structures of the labyrinth nucleus on the left. 2. During the otoneurological examination, the asymmetry of vestibular responses along the labyrinth, slight stimulation of the left labyrinth were established. The patient was diagnosed with peripheral cochleovestibular syndrome on the left, Meniere's syndrome.

Conclusions. This clinical case illustrates the importance of collecting a detailed medical history and examination of a patient with complaints of dizziness, hearing loss, tinnitus, and repeated vomiting. To establish a diagnosis and develop a treatment plan for a patient, the coordinated work of a multidisciplinary group is required, which should consist of a neurologist, audiologist, and otolaryngologist.

KEY WORDS: Meniere's disease, dizziness, deafness, imbalance

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kharina Kateryna V., MD, PhD, Assistant of the Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: k.kharina@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4802-4656>

Shepel Veronika, student of V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: nikysa41@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8908-2457>

Sazonova Taisiia, student of V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: sazonoovataya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5084-5085>

INTRODUCTION

Meniere's disease (MD) is a nonsuppurative disease of the inner ear, the clinical symptoms of which are caused by an increase in endolymph volume and an increase in intralabyrinth pressure, and it leads to the development of progressive deafness, tinnitus, systemic dizziness, imbalance and autonomic disorders [1].

According to the literature, MD affects from 10 to 190 people per 100,000 people, most of whom are women. The average age of patients is 20–50 years [1, 2].

MD can begin with both vestibular and auditory (hearing loss, congestion and tinnitus) symptoms. In the early years of the development of the disease, hearing loss may fluctuate with almost complete recovery of hearing in the period between attacks. Later,

hearing gradually decreases to complete deafness [3].

Dizziness in Meniere's disease is accompanied by spontaneous nystagmus, ataxia, coordination disorders, severe autonomic dysfunction, such as hypersalivation, hyperhidrosis, changes in blood pressure, dyspeptic disorders. A hypothesis has been put forward that the characteristic attacks of dizziness can be caused by a sudden movement of the volume of endolymph from the cochlea to the upper part [4]. The attack can last from several minutes to several days. Ataxia and coordination disorders can persist for several days after an attack. Diagnosis is usually based on anamnesis and clinical symptoms.

Difficulties in diagnosing MD may be due to the fact that many patients whose disease begins with attacks of dizziness cannot clearly describe their complaints. In addition, there are a number of diseases and conditions accompanied by vestibular disorders that require differential diagnosis of MD: benign paroxysmal positional vertigo, vertebrobasilar insufficiency, craniocerebral trauma, vestibular neuritis, labyrinthine fistula, labyrinthitis, consequences of otosurgical procedures, multiple sclerosis, acute otitis media, hyperventilation, side effects of drugs [5, 6].

CLINICAL CASE

Man, 27 years old, a resident of the Kharkiv city.

COMPLAINTS

Patient S. was admitted to the Department of Vascular Pathology of the Brain and Rehabilitation Department of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine» and complained about regular attacks of systemic vertigo with a frequency of up to 7 times a week lasting 1–4 hours, vomiting, tinnitus in the left ear.

Patient S. was admitted to the Department of Vascular Pathology of the Brain and Rehabilitation Department of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine» and complained about regular attacks of systemic vertigo with a frequency of up to 7 times a week lasting 1–4 hours, vomiting, tinnitus in the left ear.

He considers himself ill since 05.11.19 when during training in the gym there was the first

case of dizziness with an attack of vomiting, which lasted for 3 hours. In August 2019, the seizures continued, became more frequent (every day), became longer (from 40 minutes to 4 hours), passed on their own, sometimes with a specific head position – the head tilted forward with the neck stretched out. After another attack on 15.11.19, which lasted about 4 hours, he went to the State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine» and was hospitalized in the Department of Vascular Pathology of the Brain and Rehabilitation for a more detailed examination, diagnosis and treatment.

ANAMNESIS VITAE

The patient denies intestinal infections, hepatitis, malaria, helminthic infestations, diabetes mellitus, tuberculosis. Allergic history was unremarkable. No blood transfusions were performed. According to the patient – mitral valve prolapse of the stage I with minor mitral regurgitation was present. The patient is not observed by cardiologists.

OBJECTIVE STATUS

Consciousness is clear, the skin is pale pink, peripheral lymph nodes are not enlarged. The facial expression is calm. Body mass index 24,49 kg/m². The thyroid gland is undetectable. The isthmus of the thyroid gland is palpable, painless. The musculoskeletal system is developed at a sufficient level. The shape of the chest is normosthenic, there are no chest deformities. During the percussion of the lungs, a clear lung sound was observed on both sides. During the auscultation, vesicular breathing is heard, no wheezing. The boundaries of relative cardiac dullness were not shifted. Heart rate was 80 beats/min., abnormal heart sounds are not heard. Rhythmic pulse, medium filling was identified. Blood pressure was 120/75 mm Hg. The abdomen was of normal size, soft and painless; the lower border of the liver is along the edge of the costal margin. During the neurological examination, the palpebral fissures and pupils were equal. Photoreactions were live. Eye movements are full, painless. Convergence insufficiency was examined. Corneal reactions were reduced. Horizontal shallow setting nystagmus was observed. Asymmetry in the facial innervation is not revealed. The decreased hearing was found. There were no pathological signs, no sensory disturbances. The patient performed

coordination tests with uncertainty. The patient showed unsteadiness during Romberg's test. The patient felt pain during the palpation of paravertebral points. The patient experienced exaggerated changes in mood.

RESULTS OF THE INVESTIGATIONS

During the echocardiography examination (ECHO-KG) (18.11.19), echo signs of prolapse of the I degree with minor mitral regurgitation, relative insufficiency of the pulmonary artery valve were found. Left ventricular systolic function was within normal limits.

MRI examination of the brain (16.11.19): Behind the cerebellar worm, a local expansion of the subarachnoid space up to 3.3×1.3 cm was determined. There was the thinning and decrease in the MR signal on T2 from the cochlea of the inner ear on the left. In the basal parts of the left maxillary sinus, a cystic formation up to 1.3×1.0 cm was visualized. Conclusion: Retrocerebellar arachnoid cyst is a variant of development. There were indirect signs of sclerotic changes in the cochlea of the labyrinth of the inner ear on the left.

Computed tomography (CT) scan of the mastoid process (20.11.19): ventilation of the mastoid cells was not impaired. Increased density of bone structures of the labyrinth nucleus was detected on the left. There was no data on the violation of the integrity of bone structures.

Otoneurological study (20.11.19): Asymmetry of vestibular reactions along the labyrinth, slight stimulation of the left labyrinth. During the overturn test, the excitability of the labyrinths was symmetrical, slightly increased.

RECOMMENDED DRUG THERAPY

Treatment was prescribed: medogistin, vestinorm, meksiprim, platifilin, vinpocetine, magnesium sulfate, diclofenac, renalgan, carbamazepine.

During the stay in the hospital, attacks of systemic vertigo were observed twice, accompanied by tinnitus in the left ear lasting about 20–30 minutes, which passed without medication, the patient took a forced position, ensuring peace. Discharged under the supervision of a neurologist at the place of residence and for further examination by an otoneurologist. Betaserc (medogistin) 24 mg 2 times a day for 2 months was prescribed on an outpatient basis, vertinex 1 tab. 2 times a day –

1 month, Cavinton 1 tab. 3 times a day – 1 month, carbamazepine 200 ½ tab. 2 times a day – 4 months.

DISCUSSION

Meniere's disease is a rare, chronic disease. A thorough differential diagnosis is required for the diagnosis. This clinical case confirms that a correctly collected anamnesis and examination of a patient, as well as correctly selected methods of further instrumental diagnostics, are fundamentally important for establishing a diagnosis and successful treatment in the future.

Despite numerous studies, the etiology and pathogenesis of Meniere disease have not been reliably established. There is a hypothesis that a genetic predisposition plays an important role in the pathogenesis of Meniere's disease, namely the anatomical features of the structure of the inner ear [7]. Also, there are suggestions that the development of Meniere disease is associated with connective tissue pathology. Based on the data of the clinical case, it can be assumed that Meniere's disease occurred in this patient due to violations of the intrauterine anlage of connective tissue [4]. This assumption may be supported by the patient's mitral valve prolapse and pulmonary valve insufficiency.

The American Academy of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (AAO-HNS) has developed diagnostic criteria for the diagnosis of Meniere's disease. These criteria were revised by the Committee of the Bárány Society, The Japan Society for Equilibrium Research, The European Academy of Otolaryngology and Neurology (EAONO), The Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) and the Korean Balance Society in 2020 [2].

The criteria for making a diagnosis were identified: two or more spontaneous attacks of dizziness lasting from 20 minutes to 12 hours; sensorineural hearing loss at low and medium frequencies confirmed by audiography during or after an attack of dizziness; fluctuating auditory symptoms: hearing loss, feeling of fullness in the ear; absence of the causes of these symptoms [2].

There are three main variants of the course of the disease. In the first variant (cochlear form), auditory disorders first occur, and then vestibular. In the second (classical) variant, auditory and vestibular disorders appear simultaneously, the first attack of dizziness is

accompanied by hearing loss and tinnitus. In the third (more rare) variant of the course (the vestibular form of Meniere disease), the disease begins with vestibular dizziness [2].

Differential diagnosis of Meniere disease diagnosis of MD should be performed with a wide range of diseases. Differential diagnosis is most difficult during the early stages of Meniere disease during the first attacks. First of all, it is important to perform differential diagnosis with vestibular neuronitis, and in the case of recurrent vestibular crises – with vestibular migraine [7]. The duration of an attack of dizziness helps to distinguish Meniere disease from vestibular neuronitis: if it is Meniere disease, the attack usually lasts several hours – no more than a day, then if it is vestibular neuronitis, constant systemic dizziness persists for at least several days. Special attention should be paid to the differential diagnosis of Meniere disease with perilymphatic fistula, especially if there is a traumatic factor in the anamnesis. Repeated attacks of dizziness, a history of headache are the diagnostic criterias of vestibular migraine and it makes it possible to differentiate it from Meniere disease.

Vestibular migraine is characterized by the presence of oculomotor disorders in the form of numbness and speech impairment during an attack of dizziness, and in the interictal period - the absence of hearing loss, despite frequent

attacks in history [8]. In addition to vestibular migraine, Meniere disease should be differentiated from a number of diseases of the central nervous system, accompanied by vestibular disorders. First of all, this is an acute disturbance of blood supply in the anterior inferior cerebellar or labyrinth arteries, multiple sclerosis, less often congenital ear anomalies, arachnoid cysts of the posterior cranial fossa, syphilis, Lyme disease.

CONCLUSIONS

This clinical case illustrates the importance of collecting a detailed medical history and examination of a patient with complaints of dizziness, hearing loss, tinnitus, and repeated vomiting. Such patients need constant monitoring, as symptoms can progress rapidly and the condition worsens over time. Differential diagnosis with other pathologies that are accompanied by vestibular disorders is important.

To assess the patient's condition, establish a diagnosis and develop a treatment plan, a well-coordinated work of a multidisciplinary team is required, which should include: a neurologist, audiologist, otolaryngologist. In the treatment of patients with Meniere's disease, symptomatic therapy is used, which, in accordance with the recommendations, is aimed at stopping the main clinical implications and improving the quality of life.

REFERENCES

1. Gibson WPR. Meniere's Disease. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. 2019; 82: 77–86. Available from: doi:10.1159/000490274
2. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, et al. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease Executive Summary. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020; 162 (4): 415–434. Available from: doi:10.1177/0194599820909439
3. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, et al. Meniere's disease. *Nature reviews Disease primers*. 2016; 2: 16028. Available from: doi:10.1038/nrdp.2016.28
4. Gürkov R, Pykkö I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *Journal of neurology*. 2016; 263 Suppl 1: S71–S81. Available from: doi:10.1007/s00415-015-7930-1
5. Tabet P, Saliba I. Meniere's Disease and Vestibular Migraine: Updates and Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2017; 9 (9): 733–744. Available from: doi:10.14740/jocmr3126w
6. Perez-Carpena P, Lopez-Escamez JA. Current Understanding and Clinical Management of Meniere's Disease: A Systematic Review. *Seminars in neurology*. 2020;40(1): 138–150. Available from: doi:10.1055/s-0039-3402065
7. Clyde JW, Oberman BS, Isildak H. Current Management Practices in Ménière's Disease. *Otology & Neurotology*. 2017; 38 (6): e159–e167. Available from: doi:10.1097/MAO.0000000000001421
8. Shin CH, Kim Y, Yoo MH, et al. Management of Ménière's Disease: How Does the Coexistence of Vestibular Migraine Affect Outcomes? *Otology & Neurotology*. 2019; 40 (5): 666–673. Available from: doi:10.1097/MAO.0000000000002176

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ МЕНЬЕРА НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Харіна К. В., Шепель В. В., Сазонова Т. М.

Вступ. Хвороба Мен'єра супроводжується патологією внутрішнього вуха неінфекційного характеру, під час якого виникають напади системного лабіринтового запаморочення, що супроводжується нудотою і блювотою, зниженням слуху і шумом в одному вусі. Цей розлад складно діагностувати, оскільки пацієнти, захворювання у яких починається з нападів запаморочення, не можуть чітко описати свої скарги.

Мета. Метою даної статті був аналіз клінічного випадку пацієнта з хворобою Мен'єра.

Матеріали та методи. Хворий С. поступив у відділення судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» зі скаргами на регулярні напади системного запаморочення з частотою до 7 разів на тиждень тривалістю 1–4 години, які іноді супроводжувалися блювотою, постійним шумом і свистом в лівому вусі. Неврологічне обстеження показало, що очні щілини і зіниці в нормі. Рухи очей повні, безболісні. Була виявлена недостатність акта конвергенції. Корнеальні реакції знижені. Був виявлений горизонтальний ністагм. Сенсорних порушень не було виявлено. Пацієнт невпевнено виконував координаційні проби, була виявлена хиткість в позі Ромберга.

Результати. 1. При аналізі результатів МРТ головного мозку, виявлено потоншення і зниження МР-сигналу на T2 від равики внутрішнього вуха зліва. При КТ-сканування соскоковидних відростків виявлена підвищена щільність кісткових структур ядра лабіринту сторінки. 2. Під час отоневрологічного дослідження встановлена асиметрія вестибулярних реакцій по лабіринту, легке збудження лівого лабіринту. Поставлено діагноз: периферичний кохлеовестибулярний синдром зліва, синдром Мен'єра.

Висновки. Даний клінічний випадок ілюструє важливість детального збору анамнезу та обстеження пацієнта зі скаргами на запаморочення, зниження слуху, наявність шуму у вухах, багаторазове блювання. Для встановлення діагнозу і розробки плану лікування пацієнта необхідна злагоджена робота мультидисциплінарної групи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хвороба Мен'єра, запаморочення, глухота, порушення рівноваги

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Харіна Катерина Василівна, к.мед.н., асистент кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології, майдан Свободи 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: k.kharina@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4802-4656>

Шепель Вероніка Віталіївна, студентка Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: nikysa41@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8908-2457>

Сазонова Таїсія Михайлівна, студентка Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: sazonovataya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5084-5085>

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ МЕНЬЕРА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Харина К. В., Шепель В. В., Сазонова Т. М.

Вступление. Болезнь Мен'єра сопровождается патологией внутреннего уха неинфекционного характера, во время которого возникают приступы системного лабиринтного головокружения, что сопровождается тошнотой и рвотой, снижением слуха и шумом в одном ухе. Это расстройство сложно диагностировать, поскольку пациенты, заболевание у которых начинается с приступов головокружения, не могут четко описать свои жалобы.

Цель. Целью данной статьи был анализ клинического случая пациента с болезнью Мен'єра.

Материалы и методы. Больной С. поступил в отделение сосудистой патологии головного мозга и реабилитации ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» с жалобами на регулярные приступы системного головокружения с частотой до 7 раз в неделю продолжительностью 1–4 часа, которые иногда сопровождалась рвотой, постоянным шумом и свистом в левом ухе. Неврологическое обследование показало, что глазные щели и зрачки в норме. Движения глаз полные, безболезненные. Была обнаружена недостаточность акта конвергенции. Корнеальные реакции

снижены. Был обнаружен горизонтальный нистагм. Сенсорных нарушений не было обнаружено. Пациент неуверенно выполнял координационные пробы, была обнаружена шаткость в позе Ромберга.

Результаты. 1. При анализе результатов МРТ головного мозга, обнаружено истончение и снижение МР-сигнала на T2 от улитки внутреннего уха слева. При КТ-сканировании сосцевидных отростков обнаружена повышенная плотность костных структур ядра лабиринта слева. 2. Во время отоневрологического исследования установлена асимметрия вестибулярных реакций по лабиринту, легкое возбуждение левого лабиринта. Поставлен диагноз: периферический кохлеовестибулярный синдром слева, синдром Меньера.

Выводы. Данный клинический случай иллюстрирует важность детального сбора анамнеза и обследования пациента с жалобами на головокружение, снижение слуха, наличие шума в ушах, многократную рвоту. Для установления диагноза и разработки плана лечения пациента необходима слаженная работа мультидисциплинарной группы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Меньера, головокружение, глухота, нарушение равновесия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Харина Екатерина Васильевна, к.мед.н., ассистент кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: k.kharina@karazin.ua, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4802-4656>

Шепель Вероника Витальевна, студентка Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: nikysa41@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8908-2457>

Сазонова Таисия Михайловна, студентка Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: sazonovataya@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5084-5085>

INFLUENCE OF DRINKING WATER QUALITY ON THE POPULATION HEALTH IN THE HULYAIPILSKYI RURAL DISTRICT

Hryhorenko L. V.

Introduction. The data presented by us is characterize priority problems in the field of drinking water supply and quality of drinking water that are relevant for many regions of Ukraine, including for Hulyaipilskyi district of the Zaporizhzhyskyi region, whose population receives drinking water with deviations in some indicators from hygienic standards.

Objective - to study impact of mineral composition of drinking water on the health state population in five experimental districts (Vozdvyzhenskyi, Komsomolskyi, Novozlativskyi, Uspenivskyi and Malynovskyi) of Zaporizhzhyskyi region in comparison with control Hulyaipilskyi district (with the lowest levels of diseases among population).

Materials and methods. Study of drinking water quality from centralized and decentralized water supply sources in Hulyaipilskyi district (102 studies in total). Indicators of general and primary morbidity among adult population in Hulyaipilskyi district were studied for the last 5-year period (280 studies in total). Indicators of general and primary morbidity among adult population in the individual hospital districts were analyzed according to the medical records (350 studies totally).

Results. Deterioration of the qualitative composition of drinking water with an increased level of total mineralization during 2015–2019 was established on the territory of individual rural areas: from 1.15 to 21.82 times. A reliably high level prevalence of kidney stones and diseases of the urinary system, diseases of the circulatory system, hypertension, coronary heart disease was shown in the territory of rural districts: Komsomolskyi, Novozlatopilskyi, Uspenskyi and Malinovskiy among adult population, compared with average annual indicator in the Hulyaipilskyi rural district ($p < 0.001$).

Conclusions. There was a tendency to increase incidence of hypertension in all rural hospital areas during 2015–2019 years. Statistically significant correlation of average strength were revealed between individual components of the mineral composition of drinking water: hardness, dry residue, total mineralization and prevalence of III, XIV classes of diseases by ICD-10 ($r = 0.30$, $p < 0.05$).

KEY WORDS: rural districts, drinking water, average annual indicator, mineral composition, III, XIV classes of diseases

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Hryhorenko Luibov, Doctor of Medical Sciences, associate professor of the department of Hygiene, Ecology and Occupational Safety, SI «Dnepropetrovsk Medical Academy Ministry of Health of Ukraine», 2, Soborna Sq., Dnipro, Ukraine, 49027, email: hryhorenkoluibov@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9517-5975>

INTRODUCTION

Drinking water is one of the most important components of natural environment, which has a significant impact on public health. It plays a significant role in human life, in ensuring the sanitary and epidemiological well-being of population, but at the same time poor quality of drinking water can be a factor influencing to the development of somatic and infectious diseases [1–3].

Monitoring of drinking water quality from centralized water supply systems, which is

carried out in Ukraine shows that in some regions of the country drinking water does not always meet regulatory requirements [4].

The largest number of underground water intakes with unconditioned drinking water is operated in Dnipropetrovsk region. The mineral composition of groundwater has deviations from hygienic standards for the largest number of indicators (from 3–4 to 7–8) [5]. Outbreaks of non-conditioned drinking water from groundwater intakes are registered in Dnipropetrovsk, Kirovohrad, Kherson, Odesa, Lviv, Ivano-Frankivsk regions [6].

Trends relevant to public health are characterized by reports of a decrease in reported outbreaks of water etiology, according to official annual statistical reports of state water supply control systems, on the background of actual annual increasing the proportion of water outbreaks in individual water supply systems and extensive rate of outbreaks, associated with shortcomings of sanitary nature in the state water supply systems. There are no official data on the proportion of water outbreaks associated with distribution network of centralized water supply systems and elimination of deficiencies, caused by use of untreated drinking water or insufficient groundwater treatment in the decentralized water supply systems [7–12].

Results of our previous research works confirmed hypothesis of the impact salt and mineral composition of drinking water on the infectious and non-infectious morbidity among population of Dnipro region. It is determined that population of the northern part of Dnipro region consumes chlorinated tap drinking water with a slightly higher content of organic matter (ammonia nitrogen, nitrites, nitrates, oxidation and pH), as evidenced by the results of our previous studies [13]. It is known that nitrates and high levels of organochlorine compounds are carcinogens [14]. Thus, in the north of Dnipro region, even in ecologically favorable rural conditions, there is a higher incidence of congenital anomalies (57.57 ± 3.37), circulatory system anomalies (10.83 ± 0.81), neoplasms (19.48 ± 1.73), which is explained by carcinogenic, mutagenic and embryotoxic effect of organochlorine compounds in tap drinking water from centralized water supply systems [15–17].

In our opinion, tendency to increase level of non-communicable diseases – blood and hematopoietic organs, anemia, circulatory system, digestive system, urogenital system among population is associated with increased content of macro-and micronutrients (Ca, Mg, Fe, F, Zn) and salt composition (total hardness, dry residue, chloride and sulfate content) in drinking water from wells in the south of Dnipro region. In particular, increased iron content in water from centralized systems of individual wells in the rural areas: absolute values (minimum–maximum content) was varied from 0.45–0.80 mg/dm³ (2.25–4 MPC) to 0.85–0.90 mg/dm³ (4.2–4.5 MPC) caused a

high relative risk of circulatory system diseases ($RR = 2.50$, $p < 0.05$) [18].

The relevance of study is unquestionable, as over the last 40 years, almost no authors, who cared about impact of drinking water on the health of rural residents.

OBJECTIVE

Objective – to study impact of mineral composition of drinking water on the health state population in five experimental districts (Vozdvyzhenskyi, Komsomolskyi, Novozlativskyi, Uspenivskyi and Malynovskyi) of Zaporizhzhyskyi region in comparison with control Hulyaipilskyi district (with the lowest levels of diseases among population)

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

According to the salt composition of drinking water experimental group was identified. It includes adult population in the five experimental districts (Vozdvyzhenskyi, Komsomolskyi, Novozlativskyi, Uspenivskyi and Malynovskyi) and control group: rural population of Hulyaipilskyi district.

The basic criteria of study experimental and control district was types of water supply (in the experimental districts – majority of water sources were decentralized – public and private wells, which were not control by sanitary inspection). In the control (Hulyaipilskyi district) was used water from centralized systems, which was control by sanitary service of the region. In the control district was observed the lowest levels of diseases among population, according to the data of official statistical reports for the last five years.

Study of drinking water quality from centralized and decentralized water supply sources in Hulyaipilskyi district of Zaporizhzhyskyi region was studied according to the sanitary-chemical analysis: average values of average daily concentrations of total hardness, dry residue, chlorides, sulfates (102 studies in total). Indicators of general and primary morbidity among adult population in Hulyaipilskyi district were studied according to the statistical reporting from regional information center of health care department for the last 5-year period (280 studies in total). Indicators of general and primary morbidity among adult population in the individual hospital districts were analyzed according to the medical records: case histories and dispensary

cards in outpatient clinics of Hulyaipilskyi rural district (350 studies totally).

Analysis indicators of diseases was carried out by method of retrospective continuous observation (statistical form № 20). Statistical grouping of materials about prevalence of diseases and morbidity of population carried out in accordance with «International Statistical Classification of Diseases» (ICD-10). The *Excel* package was used for the initial preparation of tables and intermediate calculations. The main part of mathematical processing performed on PC using the standard statistical package *STATISTICA 10.0 portable*. Cluster analysis allowed us to divide territory of region in a multidimensional space into hospital districts: Hulyaipilskyi, Vozdvyzhenskyi, Komsomolskyi, Novozlatopilskyi, Uspenivskyi, Malinovskiy, which differ both in the character of water supply (mainly centralized and with imported drinking water) and in the salt composition of drinking water. Mathematical processing included the following methods: calculation of primary statistical indicators, identification of differences between groups on statistical grounds; establishment of dependence by means of one-factor and

multifactor linear regression analysis, methods of multidimensional statistics (cluster analysis), relative risks.

RESULTS AND DISCUSSION

The characteristic feature of water supply systems in the settlements of the given area is that drinking water is not subject to additional treatment, although such indicators as hardness, dry residue, mineralization of water does not meet the requirements of DSanPiN 2.2.4-171-10 «Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption».

Majority of the rural population uses imported drinking water. It was established that the worst quality of drinking water is observed in Komsomolskyi and Uspenovskiy hospital units. The level of total mineralization on the territory of experimental district fluctuated in the limits (1731.9–1970.87) mg/dm³ in Komsomolskyi and (1350.8–2182.2) mg/dm³ in Uspenovskiy hospital units (by absolute values).

The average statistical values for indicators of drinking water quality in the experimental and control districts represented in the (tab. 1).

Table 1

Statistical difference in drinking water quality in the different water supply systems in the experimental and control areas ($M \pm m$)

Indicator	M ₁ average arithmetic mean (in control – Hulyaipilskyi district)	m ₁ error of average, arithmetic mean	M ₂ average arithmetic mean (in five experimental-districts)	m ₂ average arithmetic mean	Student's coef-ficient (t)	Proba-bility (p)	Fisher coefficient (F)	Proba-bility (p)
Rigidity	7,32	0,38	8,31	0,50	-1,56	0,120	1,748	0,026
Sulfates	1188,31	130,58	868,71	81,69	2,07	0,040	2,555	< 0,001
Ca	76,66	4,09	64,05	4,32	2,11	0,036	1,115	0,661
Mg	35,37	2,04	36,40	3,04	-0,28	0,780	2,230	0,001
Fe	0,17	0,04	0,15	0,01	0,31	0,752	8,362	< 0,001
Zn	0,09	0,003	0,08	0,004	1,98	0,049	1,618	0,054
Cu	0,09	0,005	0,09	0,007	0,14	0,888	1,725	0,029
F	0,13	0,006	0,24	0,02	-4,85	< 0,001	14,902	< 0,001
pH	7,68	0,033	7,62	0,05	0,88	0,378	2,321	< 0,001
Al	0,06	0,003	0,07	0,003	-3,46	< 0,001	1,285	0,314
Ammonia nitrogen	0,14	0,01	0,14	0,008	0,11	0,910	2,164	0,002
Nitrates	1,94	0,39	3,37	0,43	-2,44	0,016	1,211	0,442
Oxidation	3,73	0,19	3,00	0,21	2,47	0,015	1,201	0,463

Analysis of diseases of population in the control and experimental districts. The results of our data show that during last 5 years there is a probable increase in the incidence of diseases of circulatory system with the highest level in Vozdvyzhivskiy (4652.17 cases per 100 000 population), Komsomolskiy (3071.97 cases) and Novozlatopil'skiy (4596.91 cases) hospital districts ($p < 0.001$). The incidence of diseases of circulatory system in these hospital districts exceeds average level in Huliaipil'skiy district (3048.56 cases per 100 000 population) in 1.53, 1.01 and 1.51 times, respectively.

The probably high incidence of hypertensive disease (HD) was registered in Vozdvyzhivskiy, Komsomolskiy, Novozlatopil'skiy and Uspenivskiy districts ($p < 0.001$). Incidence of coronary heart disease (CHD) per 100 000 population was shown on the level (588.6 cases) in the control district – Huliaipil'skiy against experimental districts – Vozdvyzhivskiy (1026.92 cases); Komsomolskiy (616.96 cases); Novozlatopil'skiy (1428.46 cases); Uspenivskiy (659.78 cases) and Malynivskiy (1137.42 cases) hospital districts. Thus, there is a probable increase for this class of diseases among adult population in the relevant hospital areas on 1.74; 1.05; 2.43; 1.12 and 1.93 times ($p < 0.001$).

Probably high incidence of kidney stones and urinary tract diseases was registered only on two hospital districts: Vozdvyzhivskiy (87.66 cases) and Komsomolskiy (179.9 cases) on the background of (69.6 cases per 100 000 population) in Huliaipil'skiy district ($p < 0.001$). There is shown increase of incidence for this class of diseases among adult population in Vozdvyzhivskiy and Komsomolskiy hospital districts on 1.26 and 2.58 times, respectively.

There was a probable increase prevalence of diseases of circulatory system in the Uspenivskiy (37002.87 cases) and Malynivskiy (39375.45 cases) hospital districts, which exceeds average level (36757.75 cases per 100 000 population) on 1.01 and 1.07 times ($p < 0.001$).

Increasing prevalence of HD was found in the territory of Uspenivskiy (18571.69 cases) on 1.02 times and Malynivskiy on 1.15 times (20980.25 cases) hospital districts against (18149.8 cases) in the Huliaipil'skiy district. The prevalence of coronary heart disease per 100 000 of adult population was: in Novozlatopil'skiy (10090.41 cases) and Uspenivskiy (12535.89 cases) hospital districts against (7921 cases) in Huliaipil'skiy rural district. There is a probable increase in the prevalence this class of diseases compared with an intensive rate in the Huliaipil'skiy district (on 1.27 and 1.58 times).

Probably high level of prevalence the kidney stones and urinary tract diseases was registered in Komsomolskiy (179.9 cases per 100 000 population), Novozlatopil'skiy (205.15 cases) and Uspenivskiy (213.81 cases) hospital districts against (145.7 cases) in the Huliaipil'skiy district. The increased prevalence this class of diseases in the Komsomolskiy, Novozlatopil'skiy and Uspenivskiy hospital districts was 1.23, 1.41 and 1.47 times, respectively ($p < 0.001$).

The low level prevalence of all classes of diseases was registered in the territory of Huliaipil'skiy, Vozdvyzhivskiy and Komsomolskiy hospital districts, except the prevalence of kidney stones and urinary tract diseases.

Compared with prevalence diseases of the circulatory system among the adult population in Huliaipil'skiy district, this class of diseases is also characterized by the dynamics of growth at the population of city Hulyaipillia during 2015–2019 years. In the city Hulyaipillia was shown increased prevalence diseases of the circulatory system: in 2016 year 3.73 ‰ (against 3.01 ‰); in 2017 – 4.15 ‰; in 2018 – 2.54 ‰ and in 2019 – 4.20 ‰.

We calculated indicators of relative risk (RR) of health disorders according to the levels of disease in the five experimental districts, where population consumed drinking water from decentralized water supply systems (tab. 2).

Table 2

Indicators of relative risk of disease among population in the experimental districts

Classes of diseases	Water quality indicators	Relative risk (RR)*	95 % CI
III. Diseases of blood and hematopoietic organs	pH	4,27	3,50–5,04
III. Anemia	Cu	2,99	2,07–3,92
	pH	4,27	3,50–5,03
IX. Diseases of circulatory system	Fe	2,50	1,60–3,41
XI. Diseases of digestive system	Cu	4,03	3,02–5,03
XIII. Diseases of the musculoskeletal system	pH	2,04	1,34–2,75
	nitrites	3,82	2,26–5,39
XVII. Congenital anomalies	pH	3,05	2,34–3,76
XVII. Congenital anomalies of the circulatory system	chlorides	1,90	1,16–2,65
	Mn	7,60	5,42–9,78

*At the level of $p < 0,05$

CONCLUSIONS

1. Results of our study allowed to establish the most informative indicators with the highest values of relative risk factors, which are primarily respond to changes in the salt and chemical composition of drinking water from decentralized water supply systems in the five experimental districts are the following marker nosologies: diseases of the blood and hematopoietic organs ($RR = 4.27$, $p < 0.05$), anemia ($RR = 4.27$, $p < 0.05$), diseases of the circulatory system ($RR = 2.50$, $p < 0.05$), digestive organs ($RR = 4.03$, $p < 0.05$), musculoskeletal system ($RR = 3.82$, $p < 0.05$), congenital anomalies ($RR = 3.05$, $p < 0.05$), congenital anomalies of the circulatory system ($RR = 7.60$, $p < 0.05$).

2. There is shown a probably lower level of morbidity on some nosological forms among adult population in Huliaipilskyi control district: diseases of the circulatory system (2626.17 cases); hypertension (1250.16 cases); coronary heart disease (428.44 cases), kidney stones and urinary tract diseases (38.60 cases per 10 000 population) ($p < 0.001$). On our opinion, the population of control region consume for the last 5 years of observation (2015–2019) drinking water from centralized systems, which is constantly control by sanitary service.

3. It was established that a high level prevalence of kidney stones and diseases of the urinary system, diseases of the circulatory

system, hypertension, coronary heart disease was shown in the territory of experimental rural districts among adult population, compared with average annual indicator in the Hulyaipilskyi control district ($p < 0.001$). We consider that it is connected with constant using of drinking water from the public and private wells during 2015–2019 years, which were not control by sanitary inspection of the region.

4. It was established that incidence rate per 100 000 population exceeded average district and regional average levels for the disease of III, XIV classes in Vozdvyzhivskyi, Komsomolskyi and Novozlatopilskyi hospital districts. During period from 2015 to 2019 years there is shown a probable increase prevalence of diseases in Novozlatopilskyi, Uspenivskyi and Malynivskyi hospital districts (by the III, XIV classes of diseases) ($p < 0.001$).

PROSPECTS FOR FUTURE STUDIES

Further study of influence of chemical composition of drinking water on the state of health of population living in the rural settlements is promising. Because Ukraine takes one of the first places in Europe by the level of morbidity of such diseases as circulatory system, coronary heart disease and hypertension illness in the adult population.

CONFLICT OF INTEREST

Conflict of interest: is absent.

RESEARCH WORK

Research work was carried out within a framework on the cathedral theme of the research work: «Hygienic assessment influence

of the natural and technogenic factors on the public health», state registration number 0118U004729 (implementation period 2019–2022 years).

REFERENCES

1. Wu L, Li X, Liu C, Zhao J, Mao Y, Sun Z, Zheng P. Equivalence test between trial method and reference method of the total coliforms and E. Coli in water. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2017; 46 (5): 793–796.
2. Hale C, Scallan E, Cronquist A. Estimates of enteric illness attributable to contact with animals and their environments in the United States. *Clin. Infect.* 2012. [Electronic resource]. – Assess mode: https://academic.oup.com/cid/article-abstract/54/suppl_5/S472/432063
3. European Health for All databases HFA-DB. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010. – Access mode: <http://www.euro.who.int/hfadb>.
4. Penakalapati G, Swarthout J, Delahoy MJ. Exposure to animal feces and human health: A systematic review and proposed research priorities. *Environmental science & technology*. 2019; 51 (20): 37–42.
5. Adimalla N, Venkatayogi S. Geochemical characterization and evaluation of groundwater suitability for domestic and agricultural utility in semi-arid region of Basara, South India. 2018 *Appl. Water Sci*; 8: 44–54.
6. Bain R, Cronk R, Hossain R, Bonjour S, Onda K, Wright J, et al. Global assessment of exposure to contamination through drinking water based on a systematic review. *Trop Med* [Electronic resource]. 2014. Access mode: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.12334/full>
7. Narsimha A, Sudarshan V, Srinivasulu P, Vishnu B, Ramana Kumar M, Kumar S. Niranjana. Groundwater quality and its suitability for drinking and agricultural purpose around Chityal Area, Nalgonda District, India. *Water Res. Dev.* 2012; 2 (3): 68–75.
8. Guidelines for drinking water quality / World Health Organization. – The 4th ed. Vol. 1. Recommendations. Geneva. 2011. 501 p.
9. Hryhorenko LV. Water quality assessment in the mining and industrial region on the example of Karachunovskiy reservoir in Ukraine. *Advanced Engineering Forum*. 2019; 33: 19–31.
10. Hryhorenko LV, Baibakov VM. Analysis of indicators of public health in the Kamensko-Dneprovskiy rural region. *Medical perspectives*. 2019; 4 (24): 160–176.
11. Berdnyk OV, Zaikovska VYu. The feasibility of using different health indicators in assessing environmental impact. *Hihiena naselenykh mist: zbirnyk naukovykh prats*. 2008; 52: 417–422. [in Ukrainian]
12. Tymchenko OI, Kartashova SS, Lynchak OV. The genetic component as a factor in the formation of health Ukraine. *Ekolohiia dovkillia ta bezpeka zhyttiedialnosti*. 2005; 1: 3–8. [in Ukrainian]
13. Hryhorenko LV, Baibakov VM, Zayats IA, Solomenko MV, Romanenko OA. Dynamics of infectious and parasitogenic morbidity at the children population in the rural districts and correlation with water factor. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019; 5 (2): 1029–1032.
14. Prokopov VO, Trush YeA, Kulish TV, Sobol VA. Toksychni khlororhanichni spoluky u khlorovanii pytnii vodi mist Dniprovskoho baseinu [Toxic organochlorine compounds in chlorinated drinking water in the cities of Dnieper basin]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2016; 2 (78): 39–43. [in Ukrainian].
15. Prokopov V O, Chychkovska HV, Zorina OV. Khlororhanichni spoluky u pytnii vodi: faktory ta umovy yikh utvorennia [Organochlorine compounds in drinking water: factors and conditions of their formation]. *Dovkillia ta zdorov`ia*. 2004; 2 (29): 70–74. [in Ukrainian].
16. Prokopov VA, Shushkovskaja SV. Vlianie hlorirovanoj pit'evoj vody na zaboлеваemost' naselenija rakom obodochnoj kishki [Influence of chlorinated drinking water on the incidence of colon cancer in the population]. *Dovkillia ta zdorov`ja*. 2012; 4: 46–51. [in Russian].
17. Chychkovska H V, Prokopov VO, Zorina OV. Tryhalometany u pytnii vodi ta anomalni naslidky pry ditonarodzhenni [Trihalomethanes in drinking water and abnormal effects in childbirth]. *Dovkillia ta zdorov`ia*. 2002; 3 (22): 24–28. [in Ukrainian].
18. Hryhorenko LV, Bashmakov DH. Health status of children population under influence of the chemical composition of drinking water. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020; 4: 798–803.

ВПЛИВ ЯКОСТІ ПИТНОЇ ВОДИ НА ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ У ГУЛЯЙПІЛЬСЬКОМУ СІЛЬСЬКОМУ РАЙОНІ

Григоренко Л. В.

Вступ. Представлені нами дані характеризують пріоритетні в сфері питного водопостачання проблеми якості питної води, актуальні для багатьох регіонів України, в тому числі і для Гуляйпільського району Запорізької області, населення якого отримує питну воду з відхиленнями за окремими показниками від гігієнічних нормативів.

Мета. Вивчити вплив мінерального складу питної води на стан здоров'я населення у п'яти експериментальних районах (Воздвиженський, Комсомольський, Новозлатівський, Успенівський та Малинівський) Запорізької області, порівняно з контрольним Гуляйпільським районом (з найнижчим рівнем захворюваності серед населення).

Матеріали та методи. Вивчення якості питної води з централізованих та децентралізованих джерел водопостачання Гуляйпільського району (всього 102 дослідження). Показники загальної та первинної захворюваності серед дорослого населення Гуляйпільського району були вивчені за останні 5 років (загалом 280 досліджень). Показники загальної та первинної захворюваності серед дорослого населення в окремих госпітальних округах були проаналізовані відповідно до медичної документації (всього 350 досліджень).

Результати. Встановлено відхилення якісного складу питної води з підвищенням рівня загальної мінералізації на протязі 2015–2019 рр. на території окремих сільських дільниць: від 1,15 до 21,28 разів. Виявлено достовірно високий рівень розповсюдженості каменів нирок і сечоводів, хвороб системи кровообігу, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця на територіях лікарняних амбулаторій: Комсомольської, Новозлатопольської, Успенської і Малинівської, у порівнянні з середньорічними показниками у Гуляйпільському районі ($p < 0,001$).

Висновки. Виявлена тенденція до збільшення захворюваності на гіпертонічну хворобу в усіх сільських районних амбулаторіях за 2015–2019 річний період. Виявлено статистично значущі кореляційні залежності середньої сили між окремими компонентами мінерального складу питної води: жорсткість, сухий залишок, загальна мінералізація і розповсюдженістю захворювань III, XIV класів хвороб за МКХ-10 ($r = 0,30$, $p < 0,05$).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сільські райони, питна вода, середньорічний показник, мінеральний склад, III, XIV класи захворювань

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Григоренко Любов Вікторівна, д.мед.н., доцент кафедри гігієни, екології та охорони праці, ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Соборна площа, 2, Дніпро, Україна, 49027, email: hryhorenkoluibov@ukr.net, ORCID ID; <https://orcid.org/0000-0002-9517-5975>

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ В ГУЛЯЙПОЛЬСКОМ СЕЛЬСКОМ РАЙОНЕ

Григоренко Л. В.

Введение. Представленные нами данные характеризуют приоритетные в сфере питьевого водоснабжения проблемы водоснабжения и качества питьевой воды, актуальные для многих регионов Украины, в том числе и для Гуляйпольского района Запорожской области, население которого получает питьевую воду с отклонениями по отдельным показателям от гигиенических нормативов.

Цель. Изучить влияние минерального состава питьевой воды на состояние здоровья населения в пяти экспериментальных районах (Воздвиженский, Комсомольский, Новозлатовский, Успеновский и Малиновский) Запорожской области, по сравнению с контрольным Гуляйпольским районом (с низким уровнем заболеваемости среди населения).

Материалы и методы. Изучение качества питьевой воды из централизованных и децентрализованных источников водоснабжения Гуляйпольского района (всего 102 исследования). Показатели общей и первичной заболеваемости среди взрослого населения Гуляйпольского района были изучены за последние 5 лет (всего 280 исследований). Показатели общей и первичной заболеваемости среди взрослого населения в отдельных госпитальных округах были проанализированы в соответствии с медицинской документацией (всего 350 исследований).

Результаты. Установлено отклонение качественного состава питьевой воды с повышением уровня общей минерализации в течение 2015–2019 гг. На территории отдельных сельских участков от 1,15 до

21,28 раз. Выявлено достоверно высокий уровень распространённости камней почек и мочеточников, болезней системы кровообращения, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца на территориях больничных амбулаторий: Комсомольской, Новозлатопольской, Успенской и Малиновской, по сравнению со среднегодовыми показателями в Гуляйпольском районе ($p < 0,001$).

Выводы. Выявлена тенденция к увеличению заболеваемости гипертонической болезнью во всех сельских районных поликлиниках за 2015–2019 летний период. Выявлено статистически значимые корреляционные зависимости средней силы между отдельными компонентами минерального состава питьевой воды: жёсткость, сухой остаток, общая минерализация и распространённостью заболеваний III, XIV классов болезней по МКБ-10 ($r 0,30$, $p < 0,05$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сельские районы, питьевая вода, среднегодовой показатель, минеральный состав, III, XIV классы заболеваний

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Григоренко Любовь Викторовна, д.мед.н., доцент кафедры гигиены, экологии и охраны труда, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Соборная площадь, 2, Днепр, Украина, 49027, email: hryhorenkoluibov@ukr.net , <https://orcid.org/0000-0002-9517-5975>

Scientific edition

Наукове видання

The Journal
of V. N. Karazin Kharkiv
National University

Вісник
Харківського
національного
університету
імені В. Н. Каразіна

series «Medicine»

серія «Медицина»

Issue 40

Випуск 40

Computer typesetting: **Blinkova O. V.**

Комп'ютерне верстання: **Блінкова О. В.**

*The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: **Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).***

*Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: **Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (PIHЦ), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).***

Підп. до друку 30.11.2020 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 13,9. Обл.-вид. арк. 16,1

Наклад 50 пр.

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідомство суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.